

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE FARMACIA



TESIS DOCTORAL

**Desarrollo galénico de una nueva formulación de
comprimidos de ibuprofeno por compactación de rodillos**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Antonio José Matji de Arroquia

Directores

**Juan José Torrado Durán
Dolores Remedios Serrano López**

Madrid

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA

**DEPARTAMENTO DE FARMACIA GALÉNICA Y
TECNOLOGÍA ALIMENTARIA**



TESIS DOCTORAL

**Desarrollo galénico de una nueva formulación de
comprimidos de ibuprofeno por compactación de
rodillos**

MEMORIA PARA ASPIRAR AL GRADO DE DOCTOR PRESENTADA POR

Antonio José Matji de Arroquia

Directores

Dr. Juan José Torrado Durán
Dra. Dolores Remedios Serrano López

Madrid, 2019



U N I V E R S I D A D
COMPLUTENSE
M A D R I D

**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS
PRESENTADA PARA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE DOCTOR**

D./Dña. Antonio José Matji de Arroquia
con número de DNI/NIE/Pasaporte 00395401, estudiante en el Programa
de Doctorado de Farmacia,
de la Facultad de Farmacia ☐ de la Universidad Complutense de
Madrid, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y
titulada:

Desarrollo gelénico de una nueva formulación de comprimidos de ibuprofeno por compactación de rodillos

y dirigida por: Juan José torrado Durán y Dolores Remedios Serrano López

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita.

Del mismo modo, asumo frente a la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Madrid, a 10 ☐ de mayo ☐ de 2019 ☐

Fdo.: _____

Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en
la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor.

Dedicatoria

Dedicatoria

A mis padres.

Me habéis enseñado y me seguís enseñando a superarme día a día, gracias a la formación moral y profesional que me habéis transmitido. Siempre estáis allí donde os he necesitado y os complementáis en todo momento, os quiero.

Muchas gracias.

Agradecimientos

Gracias a ti Pepa por tu empeño en sacar lo mejor de cada uno y lo mejor de mí, por apoyarme y aguantarme. Sin ti no lo habría conseguido, te quiero.

Gracias a mis hijos, Carmen y Pepe por estar incondicionalmente conmigo durante estos años animándome. Y enseñándome a crecer. Os quiero.

Gracias a mis hermanos, Juan, Chirra y Pilar que me ayudaron a tomar decisiones que ellos vieron mejor que yo.

Gracias a mis directores de tesis los doctores Dolores Serrano y Juan José Torrado. Gracias Juan ha sido un privilegio poder contar con tu ayuda y gracias al magnifico equipo de profesionales que hay en la facultad y que tan buena disposición a la colaboración han mostrado.

Gracias a las personas que, de una manera u otra, han sido claves en mi vida profesional, a Luis Carvajal en especial por tu mente prodigiosa, tu buen criterio, tu conocimiento práctico y tu capacidad de esfuerzo. Parte del conocimiento que me has transmitido esta también en esta tesis.

Gracias a los que me empujaron a la aventura de la tesis doctoral.

Gracias por todo

In memoriam

A Eduardo Reyes.

Índice

AGRADECIMIENTOS	5
ÍNDICE	7
RESUMEN.....	9
OBJETIVOS Y PLANTEAMIENTO	11
RESULTADOS.....	11
ESTUDIO DE LAS CARACTERÍSTICAS DE COMPRIMIDOS DE 600 MG COMERCIALIZADAS EN ESPAÑA	11
CONDICIONES DE COMPACTACIÓN POR RODILLOS Y COMPRESIÓN DE COMPRIMIDOS	12
ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA.....	14
CONCLUSIONES.....	14
SUMMARY	17
AIMS AND HYPOTHESIS.....	19
RESULTS	19
CHARACTERISTICS OF IBUPROFEN GENERIC TABLETS FORMULATION MARKETED IN SPAIN	19
CHARACTERISTICS OF ROLLER IBUPROFEN COMPACTION AND TABLETTING	20
BIOAVAILABILITY AND BIOEQUIVALENCE	21
CONCLUSIONS	22
1. INTRODUCCIÓN	23
2. OBJETIVOS Y PLANTEAMIENTO	29
3. CAPÍTULO I.....	33
<i>INFLUENCIA DE LAS CARACTERÍSTICAS FARMACO-TÉCNICAS DE COMPRIMIDOS DE IBUPROFENO COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA SOBRE EL PERFIL DE VENTAS Y LAS PREFERENCIAS DEL PACIENTE.....</i>	33

4. CAPÍTULO II	45
<i>PATENTE DE UN GRANULADO ALTAMENTE DISPERSABLE PARA LA PREPARACIÓN DE FORMULACIONES DE SUSTANCIAS ACTIVAS DE ALTAS DOSIS Y PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DEL MISMO</i>	45
5. CAPÍTULO III.....	79
<i>OBTENCIÓN Y EVALUACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS FARMACOTÉCNICAS DE UN GRANULADO DE IBUPROFENO MEDIANTE COMPACTACIÓN POR RODILLOS.....</i>	79
6. CAPÍTULO IV	89
<i>OBTENCIÓN DE COMPRIMIDOS DE IBUPROFENO MEDIANTE COMPACTACIÓN DE RODILLOS</i>	89
7. CAPÍTULO V.....	125
<i>ENSAYO DE BIOEQUIVALENCIA DE COMPRIMIDOS OBTENIDOS POR COMPACTACIÓN POR RODILLO</i>	125
8. DISCUSIÓN FINAL	141
8.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS COMPRIMIDOS GENÉRICOS DE 600 MG COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA.....	143
8.2 PATENTE DE PREPARACIÓN DE GRANULADOS ALTAMENTE DISPERSABLES (PCT/ES 2010/070259 Y WO 2011/135106 A1).....	148
8.3 COMPACTACIÓN DE IBUPROFENO POR RODILLOS.....	149
8.4 EFECTO DE DIFERENTES PRESIONES DE COMPRESIÓN	153
8.5 ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA	159
8.6. REFERENCIAS	163
9. CONCLUSIONES.....	165

RESUMEN

Desarrollo galénico de una nueva formulación de comprimidos de ibuprofeno por compactación de rodillos

Objetivos y planteamiento

Los objetivos de esta tesis son:

- 1.- Obtención de comprimidos (núcleos) de ibuprofeno con una mínima cantidad de excipientes (<7%) mediante compactación por rodillos.
- 2.- Determinación de la consistencia de los parámetros críticos del proceso: materia prima, dosis, estudio del efecto de diferentes fuerzas de compactación y de compresión en las características de dichos núcleos.
- 3.- Determinación de la bioequivalencia de una de estas formulaciones.

Para la consecución de estos objetivos se divide el trabajo en varias fases que fueron el planteamiento de la tesis:

1. Estudio de las diferentes formulaciones de comprimidos de ibuprofeno (dosis 600 mg) comercializadas en España entre los años 2011 y 2015.
2. Estudio del efecto de la materia prima y de la fuerza de compactación con la mínima cantidad de excipientes en la granulación de ibuprofeno.
3. Estudio del efecto de la fuerza de compresión en las características de comprimidos de 200 y 600 mg de ibuprofeno obtenidos a partir de granulados con diferentes fuerzas de compactación.
4. Estudio de bioequivalencia de una formulación de ibuprofeno obtenido por compactación.

Resultados

Estudio de las características de comprimidos de 600 mg comercializadas en España

En esta primera parte se estudiaron diferentes características de comprimidos de ibuprofeno a las dosis de 600 mg comercializadas en España como genéricos en los años 2011 y 2015.

Se estudiaron características económicas y de ventas entre las que se incluyen: (i) precio, (ii) tiempo en el mercado desde su aprobación y (iii) otros medicamentos genéricos de la misma empresa. También se estudiaron características farmacotécnicas como: (iv) peso de los comprimidos, (v) resistencia a la fractura, (vi) disgregación y (vii) velocidad de disolución.

Se estudiaron alrededor de 20 formulaciones diferentes incluyendo la de referencia que comprendían entre todas ellas más del 90% de la cuota de mercado elegidos por orden de más a menos ventas. Se hace un análisis de regresión múltiple para determinar cuáles de los factores estudiados puede tener relación estadística con las ventas.

De todos los factores estudiados la velocidad de disgregación fue claramente el más relacionado con las ventas. A menor tiempo de disgregación mayor porcentaje de ventas ($P=0.018$). Se sugieren como posibles explicaciones que o bien las empresas más especializadas en este tipo de productos (de mayores ventas) son conscientes de la importancia de una mayor rapidez de acción (menor tiempo de latencia) y seleccionan formulaciones de disgregación rápida y/o los consumidores habituales de estas formulaciones son capaces de discriminar los productos en el mercado y seleccionar los que tienen una mayor rapidez de acción (los de menor tiempo de velocidad de disgregación).

Todas las formulaciones analizadas cumplen los criterios de calidad de farmacopea.

Condiciones de compactación por rodillos y compresión de comprimidos

Se parte de una de las condiciones descritas en la patente PCT/ES 2010/070259 (WO 2011/135106 A1) para granulación de ibuprofeno por rodillos y su posterior compresión. A partir de esas condiciones se estudia en la tesis la consistencia del proceso y el efecto de las fuerzas de compactación y de compresión en la calidad de los granulados y comprimidos obtenidos.

El ibuprofeno tiene un punto de fusión entre 75 y 78°C y una vez fundido pierde iniciales y al volver a solidificar lo hace en una forma insoluble. La parte experimental de esta tesis empieza buscando un método que nos permita identificar esta posible degradación tanto en la materia prima suministrada por los proveedores como durante la compactación y la compresión. Se analizan muestras de diferentes lotes de materia

prima, una de las cuales no compacta bien y de granulados obtenidos a cinco fuerzas de compactación diferentes. Se determinan el tamaño de partícula, humedad, velocidad de disolución, difracción de rayos X y calorimetría diferencial. En nuestras condiciones experimentales el método de difracción de rayos X fue el más adecuado para evaluar las posibles pérdidas de cristalinidad del ibuprofeno y la posible degradación por defectos en la compactación. Trabajando en un compactador refrigerado (temperatura $< 25^{\circ}\text{C}$), se puede compactar el ibuprofeno con fuerzas de compactación entre 45 y 70 kN obteniendo granulados de rápida disolución.

Se realiza un estudio multivariable para ver los efectos de dosis de ibuprofeno (200 o 600 mg), fuerza de compactación (45-50, 50-55, 55-60, 60-65 y 65-70 kN) y presiones de compresión (de 50 a 200 MPa) en la calidad de los núcleos obtenidos. Se evalúan como parámetros de calidad: uniformidad de peso, resistencia a la fractura y a la tracción, porosidad, disgregación y velocidad de disolución. Los resultados se muestran resumidos en la figura 1 y en ella se observa el efecto de la dosis y de la fuerza de compresión mientras que la fuerza de compactación no es relevante. El parámetro crítico es la fuerza de compresión de la que dependen directamente la disgregación y las resistencias a la fractura y a la tracción; y de forma inversa, porosidad y velocidad de disolución. La uniformidad de peso no se ve afectada por la fuerza de compresión. Se propone un ajuste de regresión lineal múltiple que relaciona los parámetros críticos del proceso con las características de calidad evaluadas.

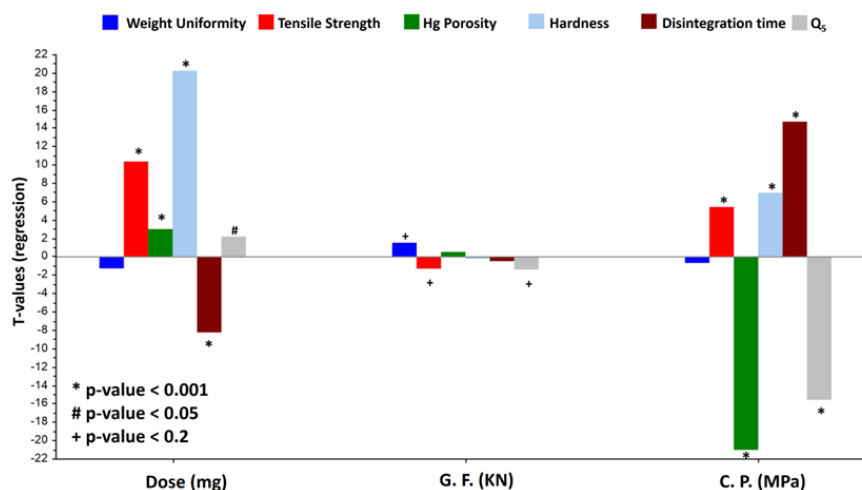


Figura 1. Resultados estadísticos de los efectos de dosis, fuerza de compactación durante la granulación (GF) y de compresión (CP) en las variables de calidad de

uniformidad de peso, resistencia a la tracción y a la fractura, porosidad, disgregación y velocidad de disolución.

Estudio de bioequivalencia

En el hospital Clínico San Carlos de Madrid se realiza un estudio de bioequivalencia con 22 voluntarios donde se obtiene que para el enantiómero activo (S-Ibuprofeno) la nueva formulación es bioequivalente con el producto de referencia en España.

Conclusiones:

- 1ª. Todas las formulaciones de medicamentos genéricos comercializados estudiadas en la primera parte de esta tesis cumplen los criterios de calidad de farmacopea, aunque se aprecia variabilidad entre algunas de sus características. Especialmente relevante es la importancia de la velocidad de disgregación y su relación con la velocidad de disolución y ventas de estos medicamentos. A menor tiempo de disgregación, mayor porcentaje de ventas.
- 2º. Mediante el proceso de compactación de rodillos refrigerados es posible obtener granulados con un 97% de ibuprofeno y rápida disolución. La incorporación de un 3% de croscarmelosa sódica aumenta la humedad del producto y disminuye la temperatura de fusión aumentando así la higroscopicidad y rapidez de disolución.
- 3º. La fuerza de compactación entre 45 y 70 kN no influye en la velocidad de disolución mientras que la calidad inicial del ibuprofeno materia prima y su variabilidad intralotes si resultó ser más relevante.
- 4º. Para la selección de materia prima el método de difracción de rayos X fue el método más adecuado para garantizar la correcta cristalinidad requerida para la compactación y rapidez de disolución del granulado obtenido.
- 5º. Se estudió la consistencia del proceso de fabricación de núcleos de 200 y 600 mg de ibuprofeno con menos de un 7% de excipientes. En nuestras condiciones de trabajo la calidad de los comprimidos depende más de la fuerza de compresión que de la fuerza de compactación.
- 6º. Se determina la fuerza de compresión como parámetro crítico del proceso que se relaciona directamente con un aumento de la resistencia a la fractura de los comprimidos y una disminución de las características de porosidad, capacidad de disgregación y velocidad de disolución. Se determina pues que para comprimidos de 600 mg presiones de

compactación de 50 MPa son adecuadas para conseguir comprimidos con resistencia a la fractura de 100 N y tiempos de disgregación inferiores a cinco minutos.

- 7°. Se estudia la bioequivalencia de una formulación recubierta con una proporción de excipientes de 8,4% (7% del núcleo y 1,4% del recubrimiento). Con los resultados obtenidos de AUC, C_{max} y t_{max} para el enantiómero activo S, la nueva formulación desarrollada es bioequivalente, siendo el parámetro t_{max} el de mayor variabilidad.
- 8°. Se concluye que es factible la fabricación de núcleos de comprimidos genéricos de ibuprofeno con 8,4% de excipientes utilizando como parámetros críticos del proceso: cristalinidad de la materia prima y la fuerza de compresión.

SUMMARY

Galenic development of a new tablet ibuprofen formulation obtained by roller compaction

Aims and hypothesis

The main aims of this thesis are:

- 1.- Development of an ibuprofen tablet formulation containing less than 7% of excipients using roller compaction.
- 2.- Consistency of the process. Effect of batch raw material, dose, different roller with the minimum excipients quantity and tableting forces on the quality of the granules and tablets.
- 3.- Bioequivalent assay of one of this tablet formulations.

The experimental work is divided in the following phases:

1. Characteristics of marketed ibuprofen tablet generic formulations in Spain (2011 and 2015).
2. Effect of force compaction on the quality of granules obtained by roller compaction.
3. Effect of force tableting on the quality of 200 and 600 mg ibuprofen tablets obtained with granulates elaborated at different roller compaction forces.
4. Bioequivalence study of a coated ibuprofen formulation obtained by roller compaction.

Results

Characteristics of ibuprofen generic tablets formulation marketed in Spain

In Spain, the price of all generic products of ibuprofen 600 mg tablet is the same due to existing reimbursement rules. Considering that the quality of the generic products is similar, it could be questioned if their differences in sales are related only to differences in marketing characteristics or also on their pharmaceutical properties. The effect of the marketing characteristics: (i) price, (ii) years in the market and (iii) the number of other generic products marketed by the same manufacturer, which could be related to the size and service provided by the manufacturer, and the pharmaceutical properties: (iv) mean weight, (v) hardness, (vi) disintegration and (vii) dissolution, were studied. The reference product and 14 different generic products were chosen between the best-

selling products of the Spanish market in the years 2011 and 2015. A multiple linear regression analysis was performed to identify the effect on sales of the six variables studied. The speed disintegration time was the most significant ($P=0.018$) factor affecting the sales of Ibuprofen 600 mg tablets. The faster the tablet disintegration, the higher its sales. Two possible explanations are suggested: (i) the most specialized ibuprofen tablet manufacturer considers fast disintegration as a key parameter and/or (ii) habitual consumers of ibuprofen could detect small differences on the onset of action among different marketed formulations. In this work, all marketed ibuprofen tablets comply with the pharmacopoeia specifications.

Characteristics of roller ibuprofen compaction and tableting

Patent application PCT/ES 2010/070259 (WO 2011/135106 A1) is used as background of this thesis. The aim of this thesis is to study the consistency of the process. So, the effects of different roller compaction and tableting forces on the quality of granules and tablets are studied.

The low melting point of ibuprofen is a critical point to be considered during processing. Melting of ibuprofen and its posterior solidification leads to a insoluble form of this analgesic. The hypothesis of this work is that crystallinity of ibuprofen may be a good indicator of the quality for both raw material selection and the granules obtained during roller compaction. To test the hypothesis, two batches of the same type of ibuprofen raw material were chosen for compaction. These two batches have a different crystallinity degree although both comply with pharmacopoeia requirement. Crystallinity was studied by X ray diffraction (XRPD) and differential scanning calorimetry (DSC). Compaction was performed in a refrigerated roller compactor at five different compaction forces (kN): 45-50, 50-55, 55-60, 60-65 and 65-70 k. Particle size, moisture, crystallinity and dissolution rate of the granules were studied. As it was expected, roller granulation compaction decreases the crystallinity degree of ibuprofen. Interestingly, it was observed than the less crystalline ibuprofen raw material batch led to granules of slower release rate than the more crystalline one. Crystallinity degree is proposed as a critical requirement for the suitability of ibuprofen raw material on roller compaction. High ibuprofen crystallinity is required for appropriate roller compaction at the experimental studied conditions.

The correlations between two critical process parameters (CPPs), namely roller force during granulation and compaction pressure during tableting, and several critical quality attributes (CQAs) were investigated using a design of experiment (DoE) approach. Multivariate analysis (MVA) was utilized to identify the best regression model to predict CQAs such as disintegration, dissolution, weight uniformity, hardness, porosity and tensile strength for 200 and 600 mg ibuprofen tablets. The tableting compaction pressure had a greater impact on the aforementioned CQAs than the compactor roller force. The Principal Component Analysis (PCA) correlation loading plot showed that compaction pressure was directly related to disintegration time, tensile strength and hardness, and inversely related to both the percentage of drug dissolved and porosity (see figure 1). The inverse correlations were observed for the roller force applied during dry granulation. Amongst all the regression models constructed, multiple linear regression (MLR) showed the best correlation between CPPs and CQAs.

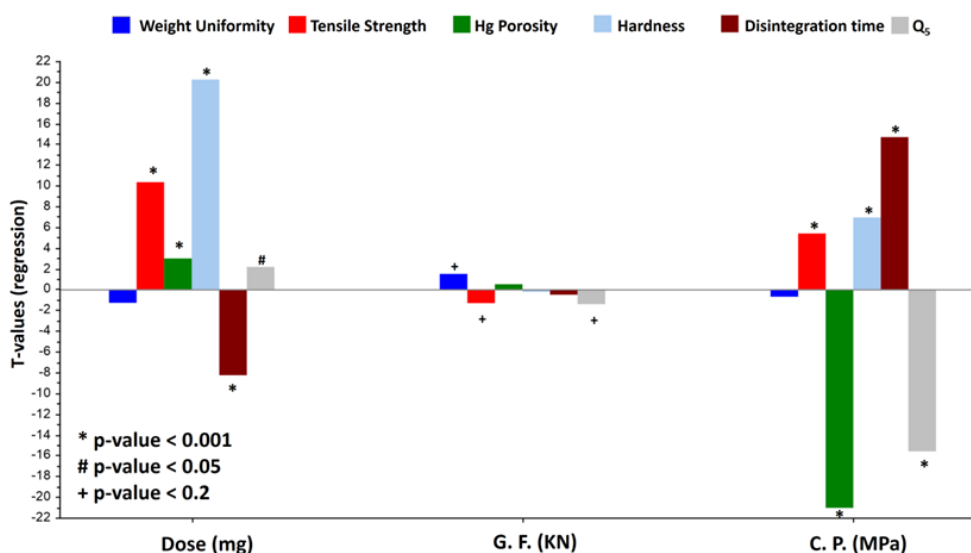


Figure 1. Statistics results for the effects of dose, compaction force (GF) and compression pressure (CP) on the tablet quality characteristics evaluated.

Bioavailability and bioequivalence

The bioavailability of a coated tablet formulation obtained by roller compaction was evaluated in a cross-over clinical study with 22 volunteers at the San Carlos Clinical hospital. Based on the S-enantiomer data, the new formulation is bioequivalent.

Conclusions:

- 1^a. All the marketed formulations evaluated at the first stage of this work complied with the pharmacopoeia although there was certain variability amongst them. It is very important the relationship between disintegration time and sales. The faster the disintegration, the larger the sales.
- 2^o. Refrigerated roller compaction process is suitable for ibuprofen granulation at high proportion of ibuprofen (97%) resulting in fast dissolution rate. The incorporation of sodium croscarmellose at 3% increases the water content of the granules and decreases the onset of the melting point.
- 3^o. Roller compaction forces between 45 and 70 kN does not affect dissolution rate while the crystallinity of the ibuprofen raw material batch is a critical factor.
- 4^o. X-Ray diffractometry is the best method to evaluate the suitability of ibuprofen raw material. Crystallinity of ibuprofen is directly related to fast granulation dissolution release.
- 5^o. Consistency of the process was evaluated with 200 and 600 mg ibuprofen tablets with less than 7% of excipients. In our experimental conditions, compression pressure was the key parameter which affected the quality of the tablets. Compaction forces did not affect the quality of the tablets.
- 6^o. Compaction pressure was directly related to disintegration time, tensile strength and hardness, and inversely related to both the percentage of drug dissolved and porosity. Ibuprofen tablets of 600 mg dose obtained at 50 MPa compression pressure can be useful to obtain tablets of 100 N hardness and disintegration times under 5 minutes.
- 7^o. A coated tablet formulation obtained by roller compaction with a proportion of excipients of 8,4%(7% tablet,1,4% coating) was bioequivalent in terms of AUC, C_{max} and t_{max} based on the S-enantiomer.
- 8^o. It is possible to obtain ibuprofen generic formulation with lower than 9% of excipients. The key parameters of the process are the crystallinity of the ibuprofen raw material and the compression pressure.

1. INTRODUCCIÓN

El ibuprofeno es uno de los tres fármacos más utilizados en España especialmente a la dosis de 600 mg en forma de comprimidos recubiertos (Sistema Nacional de Salud, 2011) (Preysler, 2017). No es de extrañar que esto unido a que es un principio activo barato y seguro sea una buena elección para prácticas de grado de Farmacia (Farmacia Galénica y Tecnología Alimentaria, 2018) y de tesis doctorales (Alonso, 2015).

Desde el punto de vista de clasificación biofarmacéutica el ibuprofeno está considerado como un fármaco tipo II y se ha sugerido que se podía prescindir de estudios *in vivo* de bioequivalencia para la autorización de formulaciones genéricas (Potthast et al., 2005). Sin embargo, es muy frecuente en la práctica de desarrollos de genéricos que las formulaciones de ibuprofeno no sean bioequivalentes, especialmente si se tiene en cuenta el parámetro t_{max} . En nuestro grupo de investigación, hemos estudiado los problemas relacionados con la falta de correlación entre los resultados de estudios de velocidad de disolución y los resultados de bioequivalencia (Álvarez et al., 2011). También hemos estudiado la importancia de utilizar métodos enantioselectivos para la toma de decisiones sobre si el medicamento es o no bioequivalente (García-Arieta et al., 2005 y 2016) (Torrado et al., 2010).

Precisamente las publicaciones de bioequivalencia del grupo junto con la importancia del bajo punto de fusión del isómero activo llamaron la atención de la industria farmacéutica en donde se estaba desarrollando una nueva formulación de ibuprofeno mediante granulación por compactación de rodillos (Matji et al., 2010).

Puestos en contacto entre el grupo inventor y a partir de las condiciones descritas en la patente se realizó un estudio de los comprimidos de ibuprofeno en la dosis de 600 mg comercializados en el mercado español (Alonso, 2015) y se planificaron una serie de experimentos en los que se estudiaron las variables relacionadas con el proceso de compactación y de compresión. La idea fue conocer la robustez del proceso determinando las condiciones más adecuadas para obtener comprimidos de acuerdo a farmacopea. De esta manera, se aplicaron los conceptos de calidad por diseño (ICH Q8, 2009) al desarrollo de este nuevo medicamento (Fig. 1). Partiendo del QTPP (Quality Target Product Profile) deseado, en nuestro caso, comprimidos de ibuprofeno con una disgregación rápida, se estudió cuáles eran los atributos de calidad del producto

necesarios y los parámetros claves del proceso a controlar. Para ello, fue crucial la implementación de diseños de experimentos y análisis multivarianza.

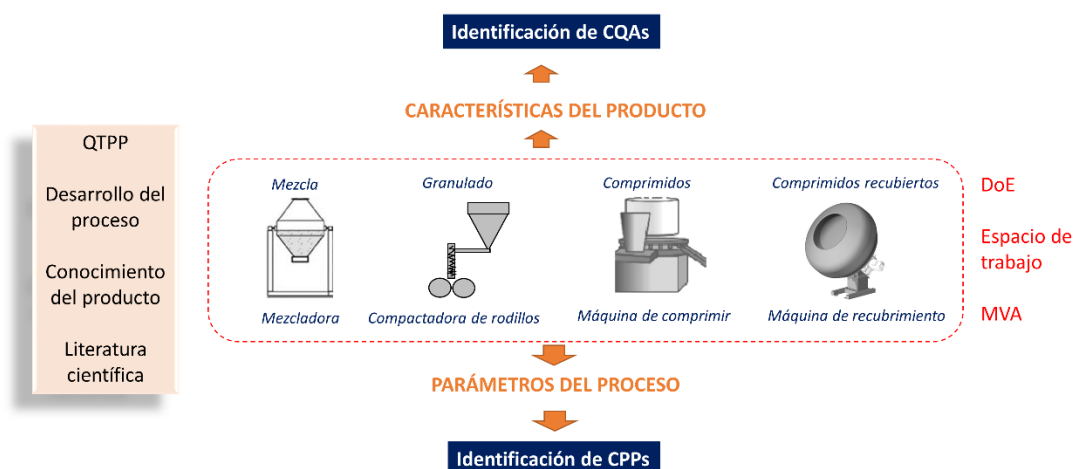


Figura 1. Aplicación de la calidad por diseño en el desarrollo galénico de comprimidos de ibuprofeno por compactación de rodillos. Clave: QTPP, Quality Target Product Profile, CQAs, Critical Quality Attributes, CPPs, Critical Process Parameters, DoE, Design of Experiments, MVA, Multivariate Analysis.

Por último, se realizó un ensayo de bioequivalencia con el que se demuestra la calidad de este nuevo medicamento.

Desde el punto de vista económico, el nuevo medicamento desarrollado se caracteriza porque tiene menos del 9% de excipientes lo que permite ahorrar más de 100 mg de excipientes por comprimido en comparación con las formulaciones actualmente en el mercado. Este ahorro junto con la posibilidad de aprovechar mejor el material de acondicionamiento (más comprimidos por blíster), suponen mejoras muy importantes en la rentabilidad de este tipo de medicamentos.

Para la organización de esta tesis hemos utilizado los capítulos como si fueran independientes (muchos de ellos son publicaciones o están en proceso de serlo). Por esta razón, la numeración de las figuras y tablas junto con las referencias empieza y acaba en cada capítulo. Debido a que muchos de esos capítulos corresponden a publicaciones internacionales algunos de ellos están redactados en inglés.

Pensamos y deseamos que esta tesis sea un buen ejemplo de la relación que debe existir entre la industria farmacéutica y la universidad. Para los participantes en la misma ha

supuesto un enriquecimiento y estímulo que no se ha centrado solo en esta tesis, sino que ha dado lugar a otros proyectos actualmente en marcha y que esperamos tengan un largo recorrido (Serrano et al., 2019).

Referencias

Alonso T. Comparación y características farmacéuticas de comprimidos de ibuprofeno genéricos. Tesis doctoral UCM. 2015

Álvarez C., Núñez I., Torrado J.J., Gordon J., Potthast H., García-Arieta A., 2011. Investigation on the possibility of biowaivers for ibuprofen. J. Pharm. Sci. 100, 2343-2349.

Farmacia Galénica y Tecnología Alimentaria, Cuaderno de Practicas Tecnología Farmacéutica III, Facultad de Farmacia UCM, 2018.

García-Arieta A., Abad-Santos F., Rodríguez-Martínez M.A., Varas-Polo Y., Novalbos J., Laparidis N., Gallego-Sandín S., Orfanidis K., Torrado J., 2005. An eutomer/distomer ratio near unity does not justify non-enantiospecific assay methods in bioequivalence studies. Chirality 17, 470-475.

García-Arieta A., Ferreira-Cafiero J.M., Puntos M., Gich I., Morales-Alcelay S., Tarré M., Font X., Antonijoan R.M., 2016. Impact of chiral bioanalytical methods on the bioequivalence of ibuprofen products containing ibuprofen lysinate and ibuprofen base. Chirality 28, 429-433.

ICH Q8. Pharmaceutical development, Agosto 2009, https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf (acceso 24 Abril 2019)

Matji J.A., Matji A., Carvajal L. Granulado altamente dispersable para la preparación de formulaciones de sustancias activas de altas dosis y procedimiento de obtención del mismo. PCT/ES 2010/070259 (WO 2011/135106 A1) solicitud 2010.

Potthast H., Dressman J.B., Junginger H.E., Midha K.K., Oeser H., Shah V.P., Vogelpoel H., Barends D.M., 2005. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: ibuprofen. J Pharm Sci 94, 2121-2131.

Preysler C. 2017.El ibuprofeno de 600 se dispensa por defecto y sin receta en botica. Correo Farmacéutico, semana 3-9 de Julio, pág. 15.

Serrano D.R., Gordo M.J., Matji A., González S., Lalatsa A., Torrado J.J., 2019. Tuning the transdermal delivery of hydroquinone upon formulation with novel permeation enhancers. *Pharmaceutics* 11, 167

Sistema Nacional de Salud (Ministerio de Sanidad y Consumo), Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud 35 (2011) 124-128 <https://www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/> (accessed 7 March 2018).

Torrado J.J., Blanco M., Farré M., Roset P., García-Arieta A., 2010. Rationale and conditions for the requirement of chiral bioanalytical methods in bioequivalence studies. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 66, 599-604.

2. OBJETIVOS Y PLANTEAMIENTO

Mediante procesos de compactación es posible granular en seco el ibuprofeno. De esta forma se reducen las cantidades de excipientes en los comprimidos y se mejora la rentabilidad del proceso en comparación con los métodos convencionales de granulación vía húmeda. No obstante, al compactar se disminuye la compresibilidad del granulado lo que unido al potencial problema del efecto de disminución de excipientes en las características de disgregación y velocidad de disolución hace necesario estudiar con detalle la robustez del proceso.

Basándonos en los prometedores resultados obtenidos en estudios previos (Matji et al, 2010), los objetivos de esta tesis son:

- 1.- Obtención de comprimidos de ibuprofeno con una mínima cantidad de excipientes (<7%) mediante compactación por rodillos.
- 2.- Estudio de robustez del proceso y determinación de parámetros críticos. Para ello, se evaluó el efecto de lote de materia prima, dosis y efectos de diferentes fuerzas de compactación y de compresión en las características de dichos comprimidos.
- 3.- Determinación de la bioequivalencia de una formulación recubierta de ibuprofeno.

Para la consecución de estos objetivos se divide el trabajo en varias fases que dan lugar al planteamiento del mismo:

1. Estudio de las diferentes formulaciones de comprimidos de ibuprofeno (dosis 600 mg) comercializadas en España entre los años 2011 y 2015. Se estudiaron características económicas y de marketing entre las que se incluyen: (i) precio, (ii) tiempo en el mercado desde su aprobación y (iii) otros medicamentos genéricos de la misma empresa. También se estudiaron características farmacotécnicas como: (iv) peso de los comprimidos, (v) resistencia a la fractura, (vi) disgregación y (vii) velocidad de disolución. Se estudiaron alrededor de 20 formulaciones diferentes incluyendo la de referencia que comprendían más del 90% de la cuota de mercado.
2. Estudio del efecto del ibuprofeno materia prima y de la fuerza de compactación en la granulación de ibuprofeno. Se analizan diferentes lotes de materia prima y el efecto de fuerzas de compactación entre 45 y 70 kN. Para ello se procedió al

análisis del tamaño de partícula, humedad, calorimetría diferencial, difracción de rayos X y velocidad de disolución.

3. Estudio del efecto de la fuerza de compresión en las características de comprimidos de 200 y 600 mg de ibuprofeno obtenidos a partir de granulados con diferentes presiones de compresión (de 50 a 200 MPa) en la calidad de los núcleos obtenidos. Se evalúan como parámetros de calidad: uniformidad de peso, resistencia a la fractura y a la tracción, porosidad, disgregación y velocidad de disolución.
4. Estudio de bioequivalencia de una formulación de ibuprofeno obtenido por compactación. Se determinan los parámetros AUC, Cmax y tmax para ambos enantiómeros de ibuprofeno.

El tratamiento estadístico incluye análisis multivarianza para intentar identificar la relación entre diferentes variables y conocer su efecto en los procesos de granulación y compresión. De esta forma se consigue un conocimiento de las condiciones adecuadas para garantizar la calidad y se identifican las variables críticas del proceso. De esta forma se intentan aplicar tratamientos y conceptos correspondientes a las ICH 8 de Calidad por Diseño (2009).

Referencias

ICH Q8. Pharmaceutical development, Agosto 2009, https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf (acceso 24 Abril 2019)

Matji J.A., Matji A., Carvajal L. Granulado altamente dispersable para la preparación de formulaciones de sustancias activas de altas dosis y procedimiento de obtención del mismo. PCT/ES 2010/070259 (WO 2011/135106 A1) solicitud 2010.

3. CAPÍTULO I

Influencia de las características farmacotécnicas de comprimidos de ibuprofeno comercializados en España sobre el perfil de ventas y las preferencias del paciente

A multivariate investigation into the relationship between pharmaceutical characteristics and patient preferences of bioequivalent ibuprofen tablets

This article was published in the following Dove Press journal:
Patient Preference and Adherence

Tatiana R Alonso¹
Adrianna Gagol¹
Maximilian Scherer¹
Antonio Matji¹
Santiago Torrado-Santiago²
Dolores R Serrano¹
Alfredo Garcia-Arieta³
Juan J Torrado¹

¹Pharmaceutics and Food Technology, School of Pharmacy, Complutense University, Madrid, Spain; ²Industrial Pharmacy Institute, Complutense University, Madrid, Spain; ³Service on Pharmacokinetics and Generics, Department of Human Use Medicines, Division of Pharmacology and Clinical Evaluation, Spanish Agency for Medicines and Health Care Products, Madrid, Spain

Background: In Spain the price of all ibuprofen 600 mg tablet generic products is the same due to reimbursement existing rules so for the patient there is not any economic incentive to choose a particular one. Bearing in mind that the quality of generic products should be similar, it could be questioned if differences in patient preferences evaluated as sales could be related to differences on their pharmaceutical properties. The aims of this work were to study the variability on the pharmaceutical characteristics of marketed bioequivalent tablet formulations and its impact on patient preferences.

Methods: Thirty-six batches corresponding to fourteen different generic products were chosen among the best-selling products of the Spanish market in the years 2011 and 2015 and were compared to the reference product. The effect on patient preferences of six variables was studied through a multivariate analysis. The first two variables were marketing characteristics: 1) years in the market and 2) the number of other generic products marketed by the same manufacturer, which could be related to the size and service provided by the manufacturer. The other four variables studied were pharmaceutical tablet properties: 3) mean weight, 4) hardness, 5) disintegration, and 6) dissolution. A multiple linear regression analysis was performed to identify the effect on sales of the six variables studied.

Results: The disintegration time was the most significant ($P=0.018$) factor affecting the sales of Ibuprofen tablets which may be related to the onset of action.

Conclusion: The faster the tablet disintegration, the higher its sales. Two possible explanations are suggested: 1) the most specialized ibuprofen tablet manufacturer considers fast disintegration as a key parameter and/or 2) habitual consumers of ibuprofen can detect small differences on the onset of action among different marketed formulations. In this work, all marketed ibuprofen tablets comply with the pharmacopoeia specifications.

Keywords: ibuprofen, sales, disintegration, generic, multiple linear regression analysis, multivariate analysis

Introduction

A medicinal product is approved by regulatory authorities such as European Medicines Agency (EMA) or Food and Drug Administration (FDA) when it complies the required in vitro and in vivo assays. Generic medicinal products were defined by EMA as “a product which has the same qualitative and quantitative composition in active substances and the same pharmaceutical form as the reference medicinal product, and whose bioequivalence with the reference medicinal product has been demonstrated by appropriate bioavailability studies”.¹ In Spain, the reference product for ibuprofen 600 mg tablet is Neobrufen® 600 mg tablet, commercialized by Abbott. All marketed generic tablets of ibuprofen 600 mg have demonstrated its bioequivalence with this reference product.

Correspondence: Juan J Torrado
Departamento de Farmacia Galénica
y Tecnología Alimentaria, Facultad de
Farmacia, Universidad Complutense,
Plaza Ramón y Cajal S/N, 28040
Madrid, Spain
Tel +34 91 394 1620
Fax +34 91 394 1736
Email torradoj@ucm.es

submit your manuscript | www.dovepress.com
Dovepress
<http://dx.doi.org/10.2147/PPA.S174479>

Patient Preference and Adherence 2018;12:1927–1935

1927



© 2018 Alonso et al. This work is published and licensed by Dove Medical Press Limited. The full terms of this license are available at <https://www.dovepress.com/terms.php> and incorporate the Creative Commons Attribution – Non Commercial (unported, v3.0) License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>). By accessing the work you hereby accept the Terms. Non-commercial uses of the work are permitted without any further permission from Dove Medical Press Limited, provided the work is properly attributed. For permission for commercial use of this work, please see paragraphs 4.2 and 5 of our Terms (<https://www.dovepress.com/terms.php>).

This bioequivalence has to be proven based on three pharmacokinetic parameters: area under drug concentration vs time curve, maximum drug concentration obtained (C_{max}) and time after administration when the C_{max} is reached (T_{max}). Amongst these parameters, T_{max} is the only one directly related to the absorption rate and onset of action. T_{max} is the pharmacokinetic parameter with the highest in vivo variability, and a statistical evaluation of T_{max} is generally not required for bioequivalence acceptance.¹ This general rule is not applicable for ibuprofen formulations because the absorption rate is clinically relevant and important for its onset of action.² For this reason, T_{max} has to be also evaluated in the bioequivalence studies for ibuprofen, although bioequivalence has been reported in formulations with significant T_{max} values differences.³ In particular, in Spain the median T_{max} should not differ by more than 30 minutes with that of Neobrufen®, as it is expected to observe T_{max} in the same or adjacent sampling times. In addition, chiral bioanalytical methods have been recently required to prove bioequivalence of the active S-enantiomer of ibuprofen,⁴⁻⁶ but the first ibuprofen generics were authorized with achiral methods. Based on these bioequivalence requirements, significant differences in the onset of action should not be expected among the different ibuprofen generics in the Spanish market. However, some small changes on formulations of marketed products can be sometimes approved by authorities based on simple in vitro assays (eg, in vitro dissolution tests) and without new bioequivalence studies.²

Due to its low solubility, ibuprofen has been classified as a class II drug in the Biopharmaceutics Classification System (BCS). Moreover, Potthast et al⁷ proposed ibuprofen as a candidate for BCS biowaivers because it is highly permeable, ie, it is rapidly absorbed as soon as it starts dissolving, which allows the subsequent dissolution of more drug, although its solubility is low at acid pH.⁸ Theoretically, if dissolution of ibuprofen is the limiting stage for absorption, in vitro comparative dissolution tests should be able to predict its absorption. The problem is that conventional in vitro dissolution tests at pH 1.2, 4.5 and 6.8, at 50 or 75 rpm, have proven not to be good predictors of the in vivo C_{max} and/or rate of absorption of ibuprofen.²

In Spain, the standard dose for ibuprofen is 600 mg. Due to the high proportion of the active ingredient, the dilution effect from direct compression excipients is limited, being the drug more affected by process parameters. Due to ibuprofen's low melting point, the drug can melt during compression resulting in stickiness of the melt ibuprofen to the punches. To avoid this, lubricant agents are frequently added, resulting in an increase of the formulation hydrophobicity. Moreover, the mixture of lubricants with ibuprofen can

lead to the formation of eutectic mixtures with even lower melting points.⁹ Other point to consider is that according to the USP Pharmacopeia the standard dissolution medium used routinely for quality control and batch release of ibuprofen tablets has a pH of 7.2.¹⁰ This pH is perfect for the dissolution of an acid drug such as ibuprofen, but its ability to predict in vivo oral behavior of ibuprofen is doubtful. In fact, the FDA Guidance for In Vitro – In Vivo Correlation (IVIVC) studies recommends not to use media with a pH more than 6.8.¹¹

Generics are by definition similar to the reference product, but not the same. Therefore, the small differences that may exist between generics and innovator and also among the different generic products might be detected clinically, eg, the onset of action.¹²

The objective of this work is to investigate the effect on patient preferences evaluated as sales of different marketing characteristics and physicochemical pharmaceutical variables related to the quality of the tablets. The marketing characteristics are as follows: 1) marketing age and 2) number of other generic products provided by the same manufacturer. The pharmaceutical variables are as follows: 1) mean tablet weight, 2) hardness of the tablet, 3) disintegration time and 4) percentage of ibuprofen dissolved after 5 minutes (Q_5).

Material and methods

Marketed products

The following ibuprofen 600 mg film-coated tablet formulations were purchased from Spanish pharmacies: Neobrufen®, Kern Pharma, Cinfa, Teva, Pensa, Normon, Ratiopharm, Mylan, Stada, Alter, Bexal, Sandoz, Aristo, Zentiva, Almus and Apotex. These formulations were codified as A for the reference product and from B to N for the other generic formulations. Details of the batches evaluated and their expiration dates are reported in Tables 1 and 2 corresponding to 2011 and 2015, respectively. The addition of an apostrophe after the letter was used to differentiate formulations from 2015 to 2011. All experimental work was performed before expiration dates of the tablets.

Sales

Sales data expressed as number of packages of 40 tablets sold of the different formulations of 600 mg film-coated tablets marketed in Spain were taken from IMS Health Inc in 2011 and 2015.

Marketing age (years)

The marketing age of each formulation was evaluated and expressed as the number of years passed after the approval of the formulation by the Spanish Agency for Medicines and

Table 1 Characteristics of the ibuprofen film-coated tablets marketed in 2011

Code	Sales (%)	Batch	Expiration date	Weight ^a (mg)	Hardness ^b (N)	Dis ^c (min)	Q _s ^d (%)	MA ^e (years)	Other generics
A	11.75	04341 PC	03/2014	792.3 (5.7)	130.4 (120.2–145.4)	5.0	61.8 (8.7)		
		05501 PC	04/2014	794.3 (5.5)	107.8 (94.4–125.3)	4.2	72.9 (9.2)		
		08818 PC	07/2014	788.8 (6.2)	134.2 (119.2–139.7)	5.3	73.7 (5.7)		
		08859 PC	07/2014	790.8 (3.8)	115.7 (106.1–125.6)	4.4	71.9 (10.0)		
		08861 PC	08/2014	788.0 (6.4)	128.4 (116.5–136.7)	5.4	72.2 (21.2)		
		08871 PC	08/2014	794.3 (10.1)	131.0 (124.3–140.0)	6.0	73.2 (14.1)		
		09891 PC	08/2014	793.8 (6.9)	121.8 (114.9–127.3)	5.0	84.9 (6.4)		
		09892 PC	08/2014	793.7 (6.3)	135.9 (127.3–141.7)	5.0	63.0 (19.8)		
		09996 PC	08/2014	788.5 (4.6)	104.2 (92.4–111.2)	5.0	70.7 (9.0)		
		10044 PC	09/2014	793.7 (10.2)	107.3 (92.0–128.0)	6.0	81.0 (6.5)		
B	24.28	3E091	11/2014	969.7 (7.8)	162.4 (144.4–182.4)	3.1	72.2 (8.1)	11	79
		3E099	12/2014	967.8 (11.6)	162.4 (148.4–172.0)	3.1	60.0 (3.0)		
C	15.54	JA48211	12/2013	839.5 (3.9)	185.3 (178.0–192.4)	3.4	42.7 (11.0)	3	100
D	9.19	E071	06/2016	801 (3.9)	200.6 (190.1–205.5)	7.2	13.7 (63.5)	6	125
E	9.16	1006922	03/2015	785.2 (5.5)	178.3 (167.3–191.4)	5.3	40.1 (16.9)	1	56
F	7.35	E128	10/2013	1,131.7 (11.7)	138.3 (116.2–161.5)	3.1	66.8 (8.3)	8	119
G	5.81	E075	07/2013	799.5 (4.8)	197.9 (190.1–205.5)	10.7	15.7 (58.1)	5	94
H	4.57	E160	10/2013	1,101.6 (13.8)	186.9 (177.0–202.8)	11.1	29.8 (10.6)	8	91
I	3.08	H303	06/2015	1,117.9 (10.1)	156.1 (140.7–163.9)	7.2	34.1 (4.1)	6	84
J	2.61	G547A	11/2014	1,115.8 (7.8)	201.4 (190.4–204.5)	12.5	25.6 (16.9)	8	59
K	2.38	DK2891	04/2015	773.1 (1.5)	143.3 (136.7–147.4)	4.0	70.5 (13.5)	7	66
L	1.28	11158	12/2012	791.0 (3.9)	140.1 (132.7–146.8)	6.2	68.2 (4.8)	7	43

Notes: ^aValues in parenthesis are SD. ^bMean value (minimum and maximum forces). ^cDisintegration time. ^dValues in parenthesis are the coefficients of variation. ^eMarketing age; time in years after approval.

Health Care Products. These data were obtained from the public database CIMA.¹³

Number of other generics formulations commercialized by the same company

This number was obtained from the Catálogo de Medicamentos in 2011 and 2015.^{14,15}

Mean weight

Six tablets of each batch were individually weighted.

Hardness

Resistance to crushing of tablets was tested according to European Pharmacopoeia¹⁶ using a Pharma Test PTB 311 (Germany). At least ten tablets from each batch were

Table 2 Characteristics of the ibuprofen film-coated tablets marketed in 2015

Code	Sales (%)	Batch	Expiration date	Weight ^a (mg)	Hardness ^b (N)	Dis ^c (min)	Q _s ^d (%)	MA ^e (years)	Other generics
A'	10.25	65899 PC	04/2019	787.3 (1.7)	159.8 (141.4–183.7)	6.6	34.9 (10.3)		
B'	17.65	6,015	02/2019	960.7 (11.5)	160.9 (146.8–176.3)	3.3	57.1 (12.0)	15	156
C'	14.2	IBPA1559	10/2018	822.3 (10.1)	129.7 (91.0–155.8)	3.4	56.8 (18.2)	8	156
K'	7.78	08,076 G1	10/2018	776.3 (3.1)	132.6 (121.9–150.8)	11.5	33.6 (23.6)	11	60
F'	7.36	LOM × 1	02/2018	870.0 (5.9)	199.1 (180.0–214.3)	9.1	37.2 (18.2)	12	190
I'	6.18	1017813	05/2017	779.0 (2.7)	155.2 (130.0–174.0)	9.5	48.6 (20.0)	2	135
L'	5.13	FX8442	12/2017	774.1 (3.0)	142.1 (134.3–149.8)	12.1	28.0 (19.2)	11	165
D'	4.39	K007	11/2019	783.4 (5.8)	165.2 (146.8–188.7)	7.6	46.0 (17.7)	10	191
E'	4.34	K0301	01/2019	980.2 (5.3)	222.3 (185.4–250.2)	11.3	9.2 (39.6)	10	102
H'	3.34	1019145	06/2017	785.0 (2.6)	162.4 (150.8–185.1)	10.5	35.0 (19.2)	4	152
J'	2.98	K327	05/2018	1,110.4 (8.4)	162.7 (151.1–172.0)	7.2	51.8 (6.9)	12	86
G'	2.87	1017158	03/2020	774.4 (4.1)	168.1 (154.8–176.3)	15.0	30.4 (31.3)	9	132
M'	2.85	1020090	09/2017	774.7 (6.5)	163.1 (150.8–181.0)	7.0	42.2 (21.9)	10	62
N'	1.65	5JN037A	09/2018	763.1 (9.5)	110.0 (89.0–125.3)	12.3	31.7 (12.3)	5	45

Notes: ^aValues in parenthesis are SD. ^bMean value (minimum and maximum forces). ^cDisintegration time. ^dValues in parenthesis are the coefficients of variation. ^eMarketing age; time in years after approval.

individually evaluated and the mean, minimum and maximum values of the forces in Newtons (N) were reported.

Disintegration

Disintegration of the tablets was tested according to test A of the European Pharmacopoeia¹⁶ using a Pharma Test PTZ-1 (Germany). The disintegration was studied in groups of six tablets using purified water at $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$. Standard discs were placed above the tablets in the tubes, and the time (in minutes) to disintegrate the last tablet was recorded as group's disintegration time.¹⁶

Dissolution

Dissolution studies were performed with apparatus II (paddle) according to the USP specifications for ibuprofen tablets.¹⁰ The dissolution characteristics of at least 12 tablets of each batch were studied at pH 7.2 in phosphate buffer at $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$. The dissolution tests were performed in an Erweka DT80 (Heusenstamm, Germany) at a rotating speed of 50 rpm. Samples (5 mL) were withdrawn at different sampling times (0, 5, 10, 15, 20, 30, 45 and 60 minutes) without reposition. Samples were filtered immediately after sampling with a 0.45 μm filter (hydrophilic PVDF Millex-HV, Millipore, Billerica, MA, USA). Ibuprofen was measured by UV spectrophotometry at 266 nm in a Beckman Coulter Du-6 spectrophotometer (Brea, CA, USA). The initial release rate was estimated as the ibuprofen (% of theoretical dose) released during the first 5 minutes (Q_5). This parameter was used to compare differences on the release between the formulations.

Statistical data analysis

The statistical data analysis was performed using The Unscrambler® X software (CAMO Software, Oslo, Norway). Seven variables (sales, disintegration time, percentage of dissolution at 5 minutes, tablet weight, hardness, marketing age and number of other ibuprofen generics from the same company in the market) were analyzed by principal component analysis (PCA) and multiple linear regression (MLR) using multiway ANOVA. PCA was employed to study systematic variability and the relationships between variables and scores (ibuprofen products). The correlation loadings of the principal components (PCs) were represented to understand the variance for each variable for a given PC, giving information about the source of the variability inside the dataset.¹⁷ MLR was used to assess the impact of the variables on sales and dissolution (Q_5).

Results

Tables 1 and 2 summarize the sales, marketing age of the products, number of other ibuprofen generics marketed by

the same manufacturer and the pharmaceutical properties of the different ibuprofen products in 2011 and 2015. In vitro differences among the marketed formulations are clearly observed in Tables 1 and 2. All the tablets are white and they have an oblong shape. Figures 1 and 2 show the mean and SD of dissolution results of the products in 2011 and 2015, respectively. According to USP,¹⁰ the specification of dissolution for ibuprofen tablets implies that more than 80% of the dose is released at 60 minutes. All tested formulations complied with the USP specifications. Actually, more than 80% of the ibuprofen was already dissolved after 15 minutes in all studied formulations with only one exception. Figures 1B and 2B clearly show that the differences in drug release occur mainly during those first 15 minutes of the test.

Statistical analysis was performed to understand the relationship among the different variables in 2011 and 2015. The 3D scatter plot showed a clear correlation among sales, disintegration time and Q_5 in both years (Figure 3A). This information was also obtained from the results of PCA analysis (Figure 3B and C). Principal component 1 (PC1) explained 87% of the variability among the different ibuprofen products, while PC2 explained 8%. From the correlation loading graph, it can be inferred that disintegration time and dissolution (Q_5) are opposite along the PC1, indicating that lower disintegration time is related to higher dissolution values. Also, a correlation between disintegration and dissolution vs sales was clearly observed. On the other hand, other parameters related to marketing such as marketing age and number of other ibuprofen generics from the same company in the market did not show a strong correlation with number of sales.

MLR analysis was used to assess the impact of each variable on sales and Q_5 (Figure 4). Interestingly, only the disintegration variable was found to be statistically significant ($P=0.018$) for sales. The faster the disintegration time, the higher the sales. Other factors did not show statistical significance ($P>0.1$) with number of sales.

Discussion

In 2010, in Spain 69% of the drugs were financially covered by the government and ibuprofen was the fourth more prescribed drug.¹⁸ Ibuprofen 600 mg was the most commonly used self-administered analgesic, even though the 400 mg dose is preferable to avoid side effects.

In a previous work reported by Halme et al,¹⁹ approximately half of the consumers were strongly price sensitive when buying one particular over-the-counter analgesic medicine than other. However, the price of the innovator and all generic ibuprofen tablet formulations is the same in the

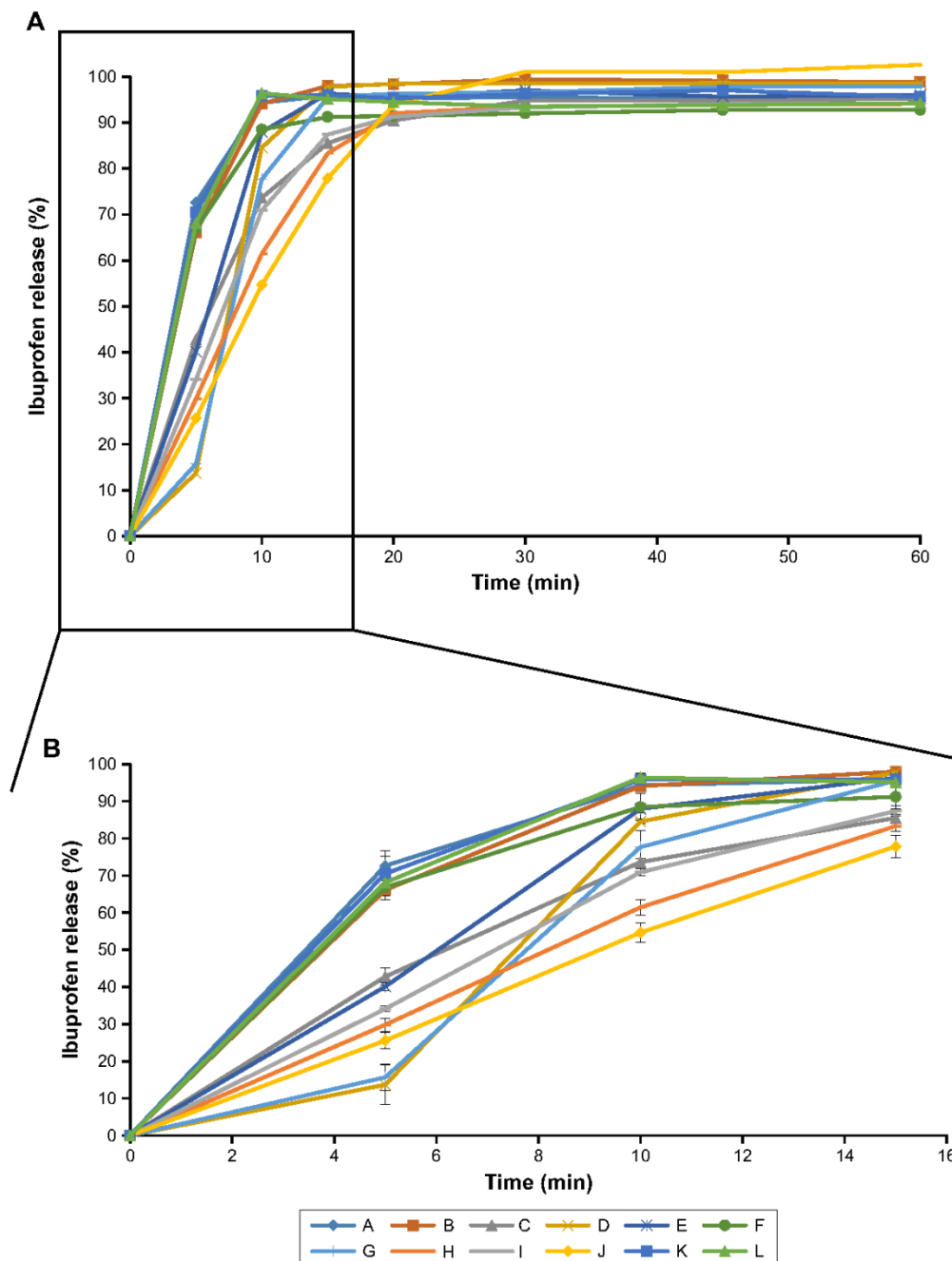


Figure 1 Percentage released of ibuprofen (mean and SD) for 60 minutes (A) and the first 15 minutes (B) from 12 marketed formulations in 2011.

Spanish market. Therefore, ibuprofen sales are not affected by price in Spain. One factor to bear in mind is that pharmacists may sell one brand or another based on promotions and offers from the pharmaceutical companies. Nevertheless, the price

of each 40-tablet package is only 1.97 euros. It is reasonable to assume that with such a low price, the marketing promotion and incentives are quite restricted because of the reduced profit left to the pharmaceutical companies. This implies that

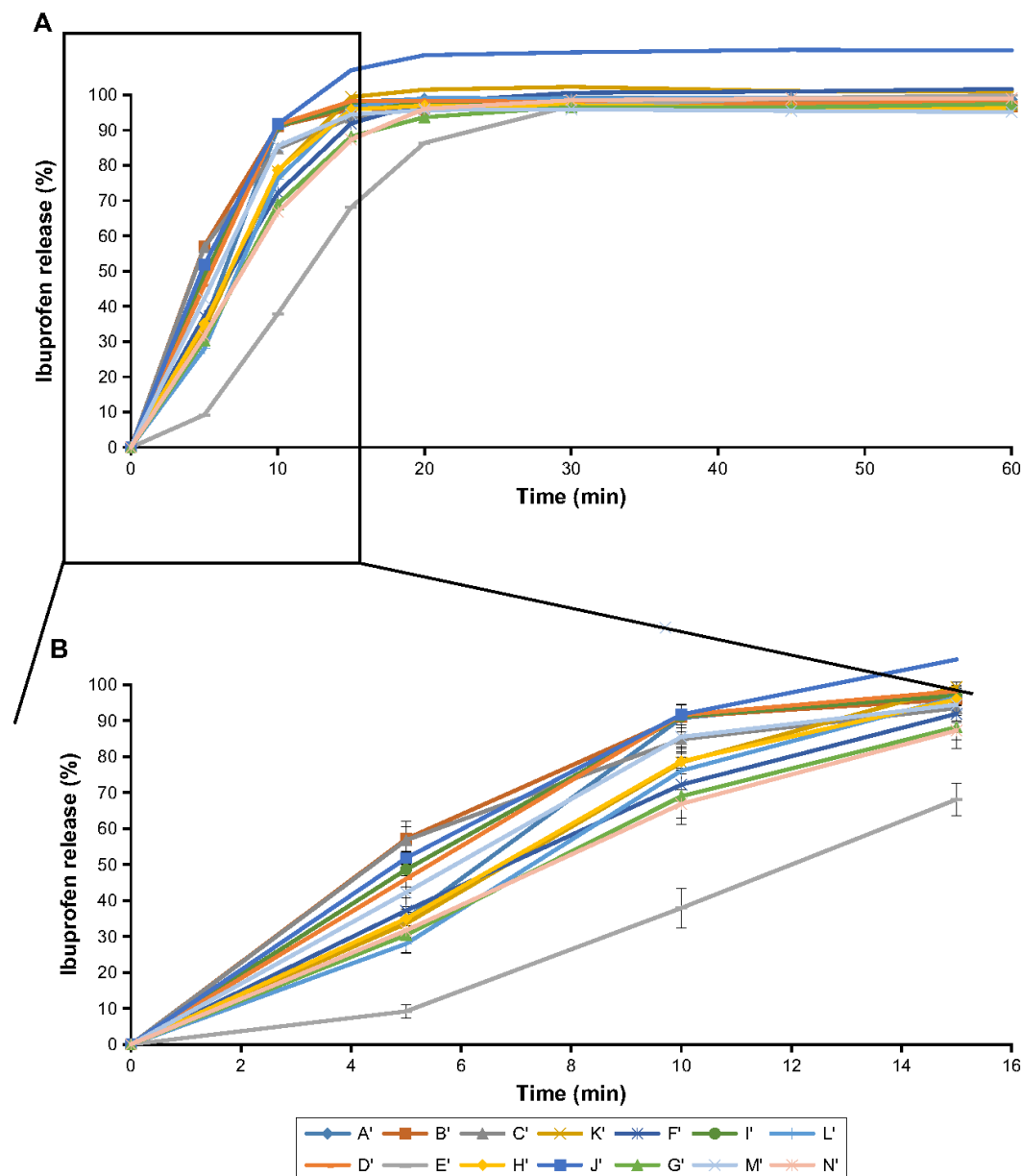


Figure 2 Percentage released of ibuprofen (mean and SD) for 60 minutes (A) and the first 15 minutes (B) from 14 marketed formulations in 2015.

factors different from marketing promotion might be related to the percentage of market share. Interestingly, the innovator is located at the third position in the sales list in both 2011 and 2015. Considering the ratio between the consumption of generic and the reference 600 mg ibuprofen tablet as an indicator of the quality of the healthcare system, the Spanish market is a mature system²⁰ and data of ibuprofen sales are

in accordance with the increased popularity of generics in Spain as reported by Costa-Font et al.²¹

Ibuprofen tablets with the highest percentage of sales in Spain were included in this work (IMS, 2011 and 2015); 97% of the overall sales relates to 12 products in 2011 and 91% with 14 products in 2015 indicating a diversification of the generic market. Moreover, these data and the general

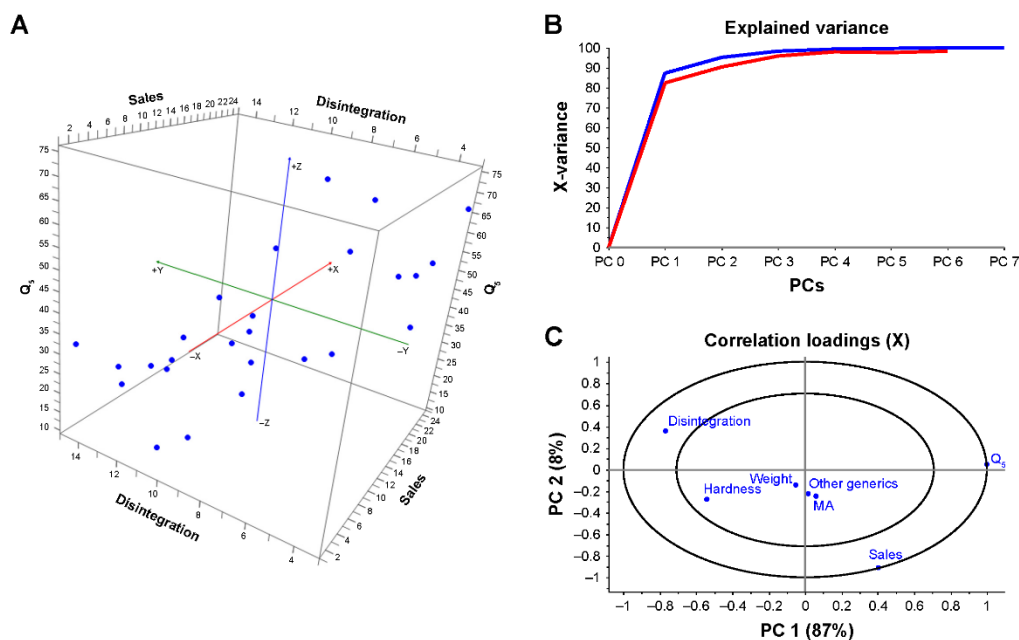


Figure 3 Multivariate analysis of marketing data and pharmaceutical properties from ibuprofen film-coated tablets formulations in 2011 and 2015.

Notes: Raw data included in the analysis are illustrated in Tables 1 and 2. **(A)** 3D scatter plot comparing sales, disintegration and Q_5 from all products of ibuprofen 600 mg film-coated tablets; **(B)** explained variance after performing principal component analysis (PCA) of the following seven variables: sales, disintegration, Q_5 , hardness, tablet weight, marketing age (MA in years) and number of other generic products of the same company reported in 2011 and 2015; **(C)** correlation loading plot obtained after PCA.

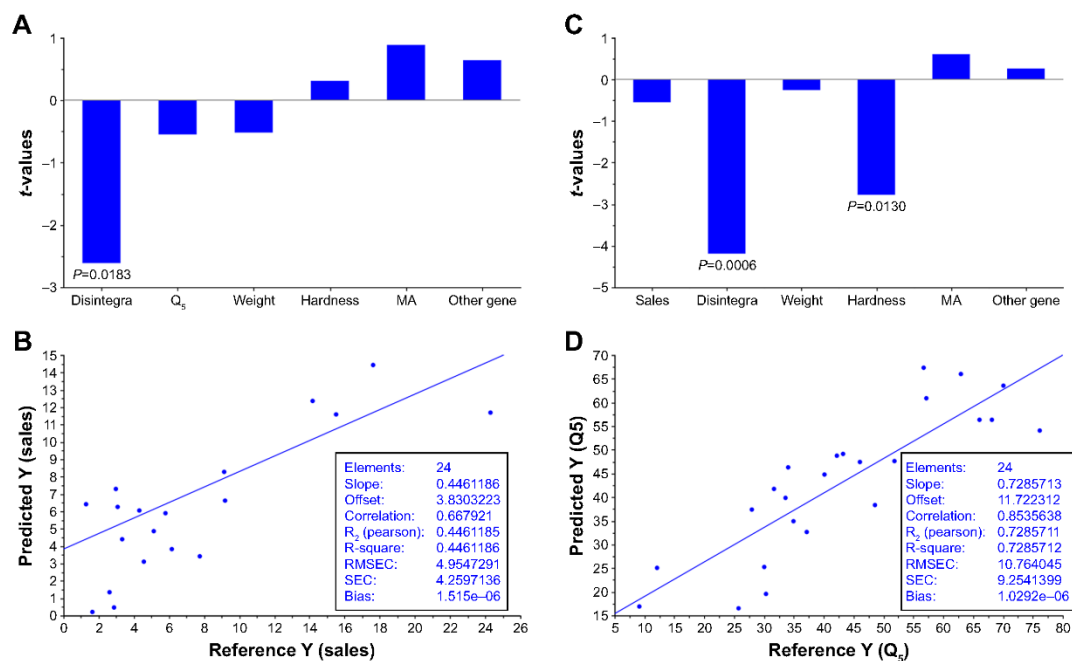


Figure 4 Multiple linear regression (MLR) of marketing data and pharmaceutical properties of products of ibuprofen 600 mg film-coated tablets in 2011 and 2015.

Notes: **(A)** Regression (t-values) of sales prediction; **(B)** reference vs predicted sales values; **(C)** regression (t-values) of Q_5 prediction; **(D)** reference vs predicted Q_5 values.

decrease of percentage of sales of the same companies marketing both in 2011 and 2015 illustrate how tough is the business competition for this product.

In 2011, 22.18 million packages of ibuprofen 40 tablets were sold in Spain, while in 2015 the sales were 20.86 million packages. Related to the changes in the marketing pattern between 2011 and 2015, four products changed its composition, another one decreased its sales and three new products were incorporated in the top list in sales. Therefore, half of the most sold products in 2015 were different from those in 2011. These data illustrates the dynamic current market. It is important to note that some of the studied products were licensed from an initial same product. So, one point to consider is how different are the studied products. In this work, we have taken them into account as different products because, although they have the same initial quantitative composition, small differences in type of excipient, raw material or manufacturing conditions may have an impact on the pharmaceutical characteristics. Moreover, if they are sold by different companies, the marketing strategies could be different. The qualitative composition of the products was obtained through the publicly online available data listed as technical data from CIMA.¹³ Some of the excipients employed in the manufacturing process can have a key role in the in vivo behavior of the product. For instance, the innovator product is the only one that contains sodium lauryl sulfate in its composition.

Differences in product composition can be related to the differences in pharmaceutical properties. Interestingly, the statistical study shows that disintegration is the most important factor related to the sales. One possible explanation about the relevance of disintegration can be attributed to its relationship with in vivo absorption and onset of action. Important differences in the onset of analgesia have been previously reported for different ibuprofen products.^{22–24} The analgesic effect of ibuprofen products has been applied recently to study the impact of brand and generic labeling²⁵ and the perception of efficacy of ibuprofen generic medicines.²⁶ Nevertheless, for a BCS class II drug whose absorption is limited by its aqueous solubility, the dissolution variable (Q_5) should be also related to the sales even better than disintegration. However, the P -value was far from being significant ($P=0.59$), which is not surprising as it is known that these dissolution tests conditions of ibuprofen products are not able to predict their in vivo performance.² When MLR was applied to study the effect on Q_5 of the six variables, an inverse significantly correlation was observed

between Q_5 and disintegration time ($P=0.0006$) and hardness ($P=0.013$). The lower the tablet hardness and the lower the disintegration time, the higher the Q_5 . MLR model for Q_5 exhibited better predictive characteristics ($R^2=0.73$) than sales ($R^2=0.45$).

The utility to predict pharmacokinetic and pharmacodynamic in vivo characteristics based on in vitro data such as dissolution and disintegration tests are limited.¹¹ Nevertheless, both disintegration time and Q_5 dissolution in vitro parameters are interesting tools for the development of new ibuprofen products. Although since the work of Levy and Hollister²⁷ disintegration test is not generally considered an appropriate tool for IVIVC studies, it is still a fast quality control tool for immediate-release solid dosage forms especially during tableting process control. Moreover, there is scientific justification for using disintegration testing instead of dissolution testing for some immediate release formulations made from highly water soluble drug substances.^{28–30} Nevertheless, dissolution data on physiological conditions are required for IVIVC studies. The search for a new dissolution test able to predict the in vivo absorption of a low soluble drug such as ibuprofen is a remarkable issue of research. Important new approaches to find biorelevant conditions for the dissolution test of ibuprofen have been published based on more physiology media than the one actually recommended in the USP Pharmacopeia.³¹

Conclusion

For ibuprofen 600 mg tablets with the same price, disintegration time among other factors affects the percentage of sales or market share. Even though all studied ibuprofen products complied with the USP Pharmacopeia specifications, those products with faster disintegration times were correlated to significantly higher sales.

Acknowledgments

This work was supported by a grant from the Complutense University and Madrid Community Administration to the research group 910,939. The authors would like to thank Industrial Farmaceutica Cantabria and Camo for their support.

Disclosure

This manuscript represents the personal opinion of the authors and does not necessarily represent the views or policy of the Spanish Agency for Medicines and Health Care Products. The authors report no conflicts of interest in this work.

References

- European Medicines Agency. Guideline on the Investigation of Bioequivalence. London; EMA: 2010. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf. Accessed March 7, 2018.
- Alvarez C, Núñez I, Torrado JJ, Gordon J, Potthast H, García-Arieta A. Investigation on the possibility of biowaivers for ibuprofen. *J Pharm Sci*. 2011;100(6):2343–2349.
- Bramlage P, Goldis A. Bioequivalence study of three ibuprofen formulations after single dose administration in healthy volunteers. *BMC Pharmacol*. 2008;8(18):18.
- García-Arieta A, Abad-Santos F, Rodríguez-Martínez MA, et al. An eutomer/distomer ratio near unity does not justify non-enantiospecific assay methods in bioequivalence studies. *Chirality*. 2005;17(8):470–475.
- Torrado JJ, Blanco M, Farré M, Roset P, García-Arieta A. Rationale and conditions for the requirement of chiral bioanalytical methods in bioequivalence studies. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66(6):599–604.
- García-Arieta A, Ferrero-Cafiero JM, Puentes M, et al. Impact of chiral bioanalytical methods on the bioequivalence of ibuprofen products containing ibuprofen lysinate and ibuprofen base. *Chirality*. 2016;28(5):429–433.
- Potthast H, Dressman JB, Junginger HE, et al. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: ibuprofen. *J Pharm Sci*. 2005;94(10):2121–2131.
- Rinaki E, Dokoumetzidis A, Valsami G, Macheras P. Identification of biowaivers among Class II drugs: theoretical justification and practical examples. *Pharm Res*. 2004;21(9):1567–1572.
- Roberts M, Ford JL, Macleod GS, et al. Effect of lubricant type and concentration on the punch tip adherence of model ibuprofen formulations. *J Pharm Pharmacol*. 2004;56(3):299–305.
- United States Pharmacopoeia 38, Rockville; 2015.
- Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Extended Release Oral Dosage Forms: Development, Evaluation and Application of In Vitro/In Vivo Correlations. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services; 1997. BP2. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm070239.pdf>. Accessed March 7, 2018.
- García-Arieta A, Gordon J, Potthast H. On the biopharmaceutics classification system biowaiver of ibuprofen. *J Pharm Sci*. 2015;104(8):2429–2432.
- Agencia Española Medicamentos. Centro de Información Medicamentos Agencia Española (CIMA). Available from: <https://www.aemps.gob.es/cima>. Accessed September 7, 2018. Spanish.
- Consejo General Colegios de Farmacéuticos. Catálogo de Medicamentos [Catalog of Medicines]. Madrid: Consejo General Colegios de Farmacéuticos; 2011. Spanish.
- Consejo General Colegios de Farmacéuticos. Catálogo de Medicamentos [Catalog of Medicines]. Madrid: Consejo General Colegios de Farmacéuticos; 2015. Spanish.
- European Pharmacopoeia. 7th ed. Strasbourg: 2011.
- Farhane Z, Bonnier F, Byrne HJ. An *in vitro* study of the interaction of the chemotherapeutic drug Actinomycin D with lung cancer cell lines using Raman micro-spectroscopy. *J Biophotonics*. 2018;11(1):e201700112.
- Spanish Health System (Ministerio de Sanidad y Consumo). Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud [Therapeutic information of the National Health System]. 2011;35:124–128. Available from: <https://www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/>. Accessed March 7, 2018. Spanish.
- Halme M, Linden K, Kääriä K. Patients' Preferences for Generic and Branded Over-the-Counter Medicines: An Adaptive Conjoint Analysis Approach. *Patient*. 2009;2(4):243–255.
- Toverud EL, Hartmann K, Håkønsen H. A Systematic Review of Physicians' and Pharmacists' Perspectives on Generic Drug Use: What are the Global Challenges? *Appl Health Econ Health Policy*. 2015;13 Suppl 1(Suppl. 1):35–45.
- Costa-Font J, Rudisill C, Tan S, Loyalty B. Brand loyalty, patients and limited generic medicines uptake. *Health Policy*. 2014;116(2–3):224–233.
- Seymour RA, Hawkesford JE, Weldon M, Brewster D. An evaluation of different ibuprofen preparations in the control of postoperative pain after third molar surgery. *Br J Clin Pharmacol*. 1991;31(1):83–87.
- Daniels S, Reader S, Berry P, Goulder M. Onset of analgesia with sodium ibuprofen, ibuprofen acid incorporating poloxamer and acetaminophen – a single-dose, double-blind, placebo-controlled study in patients with post-operative dental pain. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65(4):343–353.
- Mehlich DR, Sykes J. Ibuprofen blood plasma levels and onset of analgesia. *Int J Clin Pract Suppl*. 2013;178(178):3–8.
- Faasse K, Martin LR, Grey A, Gamble G, Petrie KJ. Impact of brand or generic labeling on medication effectiveness and side effects. *Health Psychol*. 2016;35(2):187–190.
- Colgan SL, Faasse K, Pereira JA, Grey A, Petrie KJ. Changing perceptions and efficacy of generic medicines: An intervention study. *Health Psychol*. 2016;35(11):1246–1253.
- Levy G, Hollister LE. Failure of USP disintegration test to assess physiologic availability of enteric coated tablets. *NY State J Med*. 1964;64:3002–3005.
- European Medicines Agency. ICH Q6A specifications: Test procedures and acceptance criteria for new drug products: Chemical substances. International Conference on Harmonization; 1999. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002823.pdf. Accessed May 28, 2018.
- Al-Gousous J, Langguth P. Oral Solid Dosage Form Disintegration Testing – The Forgotten Test. *J Pharm Sci*. 2015;104(9):2664–2675.
- Uebbing L, Klumpp L, Webster GK, Löbenberg R. Justification of disintegration testing beyond current FDA criteria using *in vitro* and *in silico* models. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:1163–1174.
- Tsume Y, Langguth P, Garcia-Arieta A, Amidon GL. *In silico* prediction of drug dissolution and absorption with variation in intestinal pH for BCS class II weak acid drugs: ibuprofen and ketoprofen. *Biopharm Drug Dispos*. 2012;33(7):366–377.

Patient Preference and Adherence

Publish your work in this journal

Patient Preference and Adherence is an international, peer-reviewed, open access journal that focuses on the growing importance of patient preference and adherence throughout the therapeutic continuum. Patient satisfaction, acceptability, quality of life, compliance, persistence and their role in developing new therapeutic modalities and compounds to optimize

Submit your manuscript here: <http://www.dovepress.com/patient-preference-and-adherence-journal>

Dovepress

clinical outcomes for existing disease states are major areas of interest for the journal. This journal has been accepted for indexing on PubMed Central. The manuscript management system is completely online and includes a very quick and fair peer-review system, which is all easy to use. Visit <http://www.dovepress.com/testimonials.php> to read real quotes from published authors.

4. CAPÍTULO II

Patente de un granulado altamente dispersable para la preparación de formulaciones de sustancias activas de altas dosis y procedimiento de obtención del mismo

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intellectual
Oficina internacional



(10) Número de Publicación Internacional
WO 2011/135106 A1

(43) Fecha de publicación internacional
3 de noviembre de 2011 (03.11.2011)

PCT

(51) Clasificación Internacional de Patentes:

A61K 9/16 (2006.01) A61K 31/155 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01) A61K 31/167 (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:

PCT/ES2010/070259

(22) Fecha de presentación internacional:

26 de abril de 2010 (26.04.2010)

(25) Idioma de presentación:

español

(26) Idioma de publicación:

español

(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo
US): SMART PHARMA SOLUTIONS, S.L [ES/ES];
Aragoneses, 2, E-280108 Alcobendas (ES).

(72) Inventores: e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): MATJI
TUDURI, Jose Antonio [ES/ES]; Aragoneses, 2,
E-28108 Alcobendas (ES). MATJI DE ARROQUINA,
Antonio [ES/ES]; Aragoneses, 2, E-28108 Alcobendas
(ES). CARVAJAL MARTIN, Luis [ES/ES];
Aragoneses, 2, E-28108 Alcobendas (ES).

(74) Mandatario: SERRA GESTA, Jose Ignacio; A.mencdez
Pelayo 75, E-28007 Madrid (ES).

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,
para toda clase de protección nacional admisible): AE,
AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR,
BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE,
DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU,
LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ,
NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA,
ZM, ZW.

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,
para toda clase de protección regional admisible):
ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD,
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europea (AT, BE, BG, CH,
CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE,
IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PT, RO,
SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

— con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))

(54) Title: HIGHLY DISPERSIBLE GRANULATE FOR THE PREPARATION OF FORMULATIONS OF HIGH DOSAGE
ACTIVE SUBSTANCES AND PROCEDURE FOR THE OBTAINMENT THEREOF

(54) Título : GRANULADO ALTAMENTE DISPERSABLE PARA LA PREPARACIÓN DE FORMULACIONES DE
SUSTANCIAS ACTIVAS DE ALTAS DOSIS Y PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DEL MISMO

(57) Abstract: The invention comprises a highly dispersible granulate for the active principles of ibuprofen, metformin and paracetamol, such that it disperses a minimum of 90% by size of particles smaller than 125 μ in an aqueous solution. Said dispersible granulate is formed by an active principle and an internal disintegrant in a proportion from 95:5 to 98:2. The internal disintegrant may be sodium croscarmellose, crospovidone or a mixture of both thereof. The highly dispersible granulate is obtained through granulation by compaction with a machine having rollers cooled to a temperature of between 20 and 255°C, and may be marketed in sachets, capsules, tablets or gelatine capsules through the addition of external disintegrants, lubricants, aromas, sweeteners, etc., as appropriate.

(57) Resumen: La invención consiste en un granulado altamente dispersable para los principios activos de Ibuprofeno, Metformina y Paracetamol, de manera que éste disperse al menos el 90% en tamaños de partícula menores de 125 μ en una solución acuosa. Dicho granulado dispersable está formado por un principio activo y un disgregante interno en la proporción 95:5 a 98:2. El disgregante interno puede ser Croscaramelosa sódica, crospovidona o mezcla de ambos. El granulado altamente dispersable es obtenido por granulación por compactación con una máquina de rodillos refrigerados a una temperatura de 20-255 C, pudiéndose comercializar en sobres, cápsulas, comprimidos o cápsulas de gelatina mediante la adición de disgregantes externos, lubricantes, aromas, edulcorantes, etc, según el caso.

WO 2011/135106 A1

WO 2011/135106

PCT/ES2010/070259

1

5

PROCESO DE PRODUCCION DE UN GRANULADO ALTAMENTE DISPENSABLE
PARA LA PREPARACION DE FORMULACIONES DE SUSTANCIAS ACTIVAS
DE ALTAS DOSIS (IBUPROFENO, METFORMINA, PARACETAMOL)

10

OBJETO DE LA INVENCION:

La presente invención se refiere a la obtención de un nuevo granulado que posee
15 alta capacidad de dispersión en agua y que es capaz, entre 1-3 minutos, de volver
a la granulometría de los componentes de partida, si éstos no son solubles en
agua o son poco solubles. Dicho granulado está formado por sólo 2 componentes:
el principio activo y un disgregante.

20 Dicho granulado puede ser usado para la fabricación de:

- Comprimidos
- Sobres
- Suspensiones o soluciones extemporáneas (dry-syrup)
- 25 • Cápsulas de gelatina dura

teniendo especiales ventajas las presentaciones de comprimidos.

Se ha comprobado la viabilidad del proceso con los siguientes principios activos:

30

- Ibuprofeno {
 - comprimidos
 - cápsulas
 - sobres
 - suspensiones extemporáneas
- Metformina {
 - comprimidos

WO 2011/135106

PCT/ES2010/070259

2

- Paracetamol {
 - comprimidos
 - cápsulas
 - sobres

Las presentaciones que se han realizado con este tipo de granulado poseen las siguientes características:

5 ➤ Comprimidos

Poseen un contenido en principio activo superior al 90%, y preferentemente entre el 94 y el 96%.

10 Dichos comprimidos se caracterizan por poseer un tiempo de disgregación entre 40 segundos y 65 segundos.

Una velocidad de disolución que, entre 5 y 10 minutos, disuelve el 85% o más del principio activo.

15 En relación a las condiciones de trabajo de la máquina de comprimir, resaltar que los comprimidos se obtienen aplicando muy baja presión de compresión (entre 5 y 12 KN), consiguiendo el comprimido dureza suficiente para poder ser manipulado y/o recubierto sin romperse (entre 8 y 20 Kp) (Friabilidad menor del 0,5%).

20

➤ Sobres

25 Se han realizado sobres con el granulado altamente dispersable obtenido para Ibuprofeno y Paracetamol.

Los resultados obtenidos son sobres que poseen entre un 30 y un 70% de principio activo, que dispersan muy bien en agua fría y en zumos de frutas. La velocidad de disolución del sobre para ambas especialidades es de al menos el 90% en menos de 10 minutos.

30

Debido a que lo que se dosifica es un granulado, la dosificación del mismo es muy rápida ya que pueden dosificarse con máquinas de dosificación volumétricas (a vacío o no).

5

El material de acondicionamiento necesario (dimensiones del sobre) (complejo de Al) es muy reducido ya que al llevar poco peso por sobre puede reducirse su tamaño de forma drástica (Ahorros evidentes de materiales de acondicionamiento).

10

Estas propiedades (alta velocidad de dosificación y menor tamaño del sobre) suponen grandes ventajas en ahorros de costes, de tiempo de trabajo, de materiales usados y de excipientes necesarios.

15

➤ Suspensiones y/o soluciones extemporáneas:

20

Se caracterizan por ser multidosis y se obtienen dosificando el granulado en un frasco (vidrio o plástico) y en el momento de ser usado se agrega agua hasta una señal indicada en el frasco. Dicho frasco se agita y se obtiene una solución y/o suspensión caracterizada por:

25

- Ser estable a una temperatura determinada durante un tiempo determinado.
- Una precisión de dosificación entre el 90 y el 110% de lo indicado en la etiqueta.
- No existan crecimientos bacterianos ni fúngicos durante la vida de la presentación tanto en seco como regenerada.

30

En general no existe en la actualidad un proceso común para los principios activos reivindicados, capaz de realizar distintas presentaciones, ya que en la actualidad cada presentación posee un proceso productivo distinto. Nuestra invención hace posible que un único proceso (granulación altamente dispersable) sirva para presentaciones distintas de un principio activo, debido a que

WO 2011/135106

PCT/ES2010/070259

4

una vez puesto en agua dispersa en los tamaños de partícula de los materiales de partida.

5 Esta invención, aplicable a los principios activos probados (Ibuprofeno, Metformina y Paracetamol), nos permite reducir la inversión en maquinaria y espacios para su implantación fabril.

10 Por otro lado, permite que las presentaciones de comprimidos y cápsulas de gelatina dura tengan aproximadamente la misma velocidad de disolución que los sobres o las suspensiones extemporáneas y, como consecuencia, las mismas velocidades de absorción y biodisponibilidad.

15 Las ventajas de la presente invención frente a lo actualmente existente nos permite asegurar una idéntica eficacia medicamentosa en las distintas presentaciones de un producto, a la vez que disminuyen los gastos de inversión en maquinaria.

Las ventajas de la presente invención son:

- 20
- Bajas necesidades de inversión.
 - Un proceso común para varias presentaciones farmacéuticas distintas de un mismo activo.
 - El uso de solo 2 componentes para la obtención del granulado altamente dispersable (activo + disgregante).
 - 25 • El uso de una tecnología muy simple y barata "compactación con rodillos refrigerados" para obtener el granulado dispersable.
 - Posibilidad de implantar procesos continuos de producción.
- 30

WO 2011/135106

PCT/ES2010/070259

5

ANTECEDENTES DE LA INVENCION:

Hasta ahora en la industria farmacéutica y en especial para los principios activos reivindicados, los procesos de comprimidos, sobres y jarabes secos (suspensiones extemporáneas) poseían procesos productivos diferentes, no coincidiendo ninguna operación fundamental entre las operaciones realizadas en los distintos procesos para conseguir presentaciones distintas.

Esto es principalmente debido a que la fabricación de un granulado requiere tamaños de partículas grande para no tener problemas de compresión, mientras que las suspensiones y las soluciones (monodosis y/o multidosis) requieren tamaños de partícula muy finos para que el principio activo solubilice o quede suspendido de forma uniforme (especialmente en las multidosis), para poder tener precisión de dosificación.

Esto ocasiona a nivel farmacocinético distintas pautas de administración, siendo generalmente los sobres la especialidad que más rápido comienza a absorberse.

De los productos conocidos, ninguno presenta un granulado altamente dispersable en partículas muy finas (menores de 100 μ) cuando el granulado se pone en agua al 10% y, por tanto, capaz de ser usado para comprimidos, cápsulas, sobres y suspensiones extemporáneas multidosis.

En este sentido, son conocidos comprimidos de Ibuprofeno con un contenido en principio activo muy alto, con muy amplios márgenes de uso de excipientes.

Asimismo son conocidos granulados de Ibuprofeno obtenidos por vía húmeda (atomización) de una solución de PVP o mezcla de PVP y derivados celulósicos tipo etil-celulosa o metil-celulosa.

WO 2011/135106

PCT/ES2010/070259

6

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La invención constituye un avance tecnológico, mejorando el tiempo de liberación
5 (Ibuprofeno) y Paracetamol. En el caso de Metformina clorhidrato el tiempo de liberación de los comprimidos es muy rápido en todos los comprimidos del mercado, debido a que la Metformina clorhidrato es muy soluble en agua.

No obstante, en todos los casos, los ahorros que conlleva la invención son muy
10 altos, al bajar la cantidad de excipientes de forma cuantitativa y cualitativa.

La formulación del granulado altamente dispersable poseerá la siguiente composición cuantitativa según el principio activo:

	<u>Máximo</u>	<u>Mínimo</u>	<u>Disgregante</u>
- Ibuprofeno	98,5	96	1,5 - 4
- Metformina	99	98	1 - 2
- Paracetamol	98,5	96	1,5 - 4

15

Siendo el disgregante cualquiera de los siguientes productos, solos o mezclados entre sí:

- Croscarmelosa sódica
- Crospovidona

20

Un ensayo con distintos disgregantes permitió conocer cuáles de ellos cumplían la condición para fabricar granulados altamente dispersables.

25 Ensayo de granulado altamente dispersable

- Pesar 10 g de producto granulado
- Preparar una solución al 1% de lauril sulfato sódico.

WO 2011/135106

PCT/ES2010/070259

7

- Dispersar en 100 ml de la solución anterior los 10 g de granulado y agitar entre 3 y 5 minutos.
 - Pasar la suspensión por una cascada de tamices.
 - Secar la cascada a excepción de la base a 60° C.
- 5
- Una vez seco, vibrar la cascada durante 1 minuto.
 - Comprobar el granulado retenido en cada tamiz

Resultados:

% retenido	<u>Granulado</u>					
	- Ibuprofeno	94	- Ibuprofeno	97	- Ibuprofeno	97
	- Almidón preg	5	- Croscarmelosa	3	- Crospovidona	3
	- Croscarmelosa	1				
- Tamiz 840 μ	13,7		-		-	
- Tamiz de 420 μ	33,2		-		-	
- Tamiz de 250 μ	22,6		0,5		-	
- Tamiz de 125 μ	18,6		7,8		9,1	
- Pasa 125 μ	11,9		92,15		90,9	

- 10 El almidón pregelatinizado no produce granulado altamente dispersable cuando se usa en la proporción 95:5 aunque se agregue un 1% de croscarmelosa sódica adicional al granulado.

- Los únicos disgregantes probados que son capaces de producir granulados altamente dispersables han sido la croscarmelosa sódica y la crospovidona.
- 15

WO 2011/135106

PCT/ES2010/070259

8

La cantidad máxima a agregar de croscarmelosa o crospovidona como disgregante interno es un 6%. Cantidades superiores al 6% retrasan el tiempo de dispersión por hinchamiento.

- 5 Como disgregante selectivo preferimos la croscarmelosa sódica en lugar de la crospovidona ya que encontramos con la crospovidona diferencias en el tiempo de disgregación y disolución cuando se almacena en condiciones “no herméticas”.

- 10 En las materias primas de Ibuprofeno y Paracetamol, se ha seleccionado tamaños de partícula del principio activo muy bajos (entre 40 y 70 μ) no encontrándose diferencias significativas de comportamiento del granulado, en relación a su tiempo de dispersión.

- 15 Con los 3 principios activos se ha seguido el proceso de forma idéntica según los siguientes pasos:

- Tamización de los componentes por un tamiz de 500 μ .
- Carga del producto tamizado al mezclador
- Mezcla durante 10 minutos (200 vueltas)
- 20 • Descarga de la mezcla y análisis de uniformidad de contenido.
- Compactación de la mezcla en una compactadora de rodillos refrigerados según las siguientes condiciones de trabajo:

	IBUPROFENO	METFORMINA HCL	PARACETA- MOL
• Velocidad de alimentación	60	15	60
• Velocidad de rodillos	15 rpm	15	15
• Presión de rodillos	60-80 KN	70-90 KN	60-90 KN
• Temperatura de rodillos	<20°C	<20°C	<20°C
• Velocidad del granulador	60-80 rpm	60-90 rpm	60-80 rpm
• Tamiz	0,8 a 1,5 mm	0,8 a 1,5 mm	0,8 a 1,5 mm
• Retirada del producto granulado	- por gravedad - por aspiración	igual	igual

En los tres casos, el granulado obtenido posee un calibre mayor de 400 μ del 65% del producto tamizado.

5

Este calibre de granulado hace que el mismo fluya con facilidad a través de los conos de dosificación sin necesidad de ser forzados.

10 Cuando se compactó el Ibuprofeno se tuvo especial cuidado en comprobar que en las condiciones de trabajo elegidas, el Ibuprofeno no se fundía (funde a 73-75° C), ya que esto es clave para que el granulado sea altamente dispersable.

15 Si el Ibuprofeno funde por efecto de la presión, al volver al resolidificar cambia el tamaño de la partícula, formando en el exterior una capa grasa que impide que el agua penetre en el granulado y como consecuencia el granulado no dispersa. Los microporos del granulado se taponan no pudiendo penetrar el agua.

Este efecto descrito se observa cuando el granulado sale a una temperatura superior a 40-45°C.

20

WO 2011/135106

PCT/ES2010/070259

10

Sin embargo, cuando la temperatura de los rodillos es muy baja, 12-15° C, el granulado obtenido cumple ampliamente las especificaciones de producto altamente dispersable.

- 5 Consideramos producto altamente dispersable cuando ponemos una cantidad de aproximadamente 10 g de granulado en 100 mililitros de una solución al 0,1% de Lauril-sulfato sódico.

Después de agitar entre 1 y 3 minutos tamizamos la suspensión.

10

Secamos los tamices en una estufa (6-12 horas) a 60-80° C y volvemos a vibrar la torre de tamices. Comprobamos el rechazo de cada tamiz.

- 15 Podemos considerar al producto altamente dispersable si el 90% del peso pasa un tamiz de 100 a 150 μ .

Los resultados obtenidos de esta prueba con Metformina, Ibuprofeno y Paracetamol son los siguientes:

PASA 150 μ		OBSERVACIONES
• Metformina HCl	98%	La Metformina es muy soluble en agua
• Ibuprofeno	91%	Es dependiente de la presión de máquina en la compactación
• Paracetamol	94%	Tamaños de partícula menores de 100 μ

20

El Ibuprofeno usado en esta prueba fue de 40 μ y de 70 μ , no encontrándose diferencias significativas.

- 25 Este granulado altamente dispersable fluye libremente y puede usarse para preparar:

- Comprimidos
- Cápsulas de gelatina dura

WO 2011/135106

PCT/ES2010/070259

11

- Sobres
- Suspensiones extemporáneas (jarabes secos)

En el caso de Ibuprofeno, el hecho que pueda usarse para comprimidos y cápsulas a la vez que para sobres y suspensiones extemporáneas es debido a la capacidad para dispersar en tamaños muy pequeños de partícula que tiene el granulado.

Las granulometrías obtenidas en el granulado altamente dispersable en varios lotes distintos de un mismo producto (Ibuprofeno) es el siguiente:

	Lote nº 1	Lote nº 2	Lote nº 3
Retiene 840 μ	27,64	29	28,2
Retiene 420 μ	51,8	46,2	53,4
Retiene 250 μ	7,3	14,1	12,6
Retiene 125 μ	12,5	9,4	4,8
Pasa 125 μ	1,4	1,1	1,0

Como puede observarse las granulometrías son muy similares cuando la máquina trabaja en condiciones estándar.

Es fácil de observar la diferencia de partícula del granulado (pasa 125 μ menos del 2%) frente a la dispersión producida en agua (pasa 150 μ más del 90%).

Este hecho es el que nos permite que el granulado altamente dispersable pueda ser usado para comprimidos, sobres y jarabes secos.

Por otro lado, este mismo hecho es el que hace que la velocidad de disolución y como consecuencia su velocidad de absorción sean parecidas (respuesta farmacológica).

WO 2011/135106

PCT/ES2010/070259

12

Las presentaciones farmacéuticas de Ibuprofeno que nosotros hemos desarrollado con el granulado altamente dispersable son las siguientes:

<u>Ibuprofeno</u>					
Formas Farmacéuticas	100	200	400	600	800
- Comprimidos	Peso	Peso	Peso	Peso	Peso
	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)
	107	214	428	642	856
- Sobres	1 dosis	1 dosis	1 dosis	-	-
	523 mg	1046 mg	2092 mg		
- Suspensiones	10 dosis	10 dosis	-	-	-
	5,23 g	10,46 g			

5

Las suspensiones extemporáneas a dosis superiores a 200 mg tienen un sabor muy desagradable y se deberían considerar otras formas de presentación.

- 10 Como puede observarse, los pesos de cada una de las dosis están en regresión lineal por lo que la misma mezcla de comprimidos sirve para producir todas las dosis de éstos.

- 15 Exactamente igual ocurre con los sobres y los jarabes secos, donde la misma mezcla sirve para las distintas dosis de sobres y de jarabes secos.

- 20 El proceso de producción de comprimidos de Ibuprofeno es muy sencillo y se basa en comprimir una mezcla formada por el granulado altamente dispersable con un disgregante externo y un lubricante adsorbente.

20

Una formulación preferida pero no limitativa para todas las dosis de Ibuprofeno sería:

WO 2011/135106

PCT/ES2010/070259

13

Componentes	100 mg	200 mg	400 mg	600 mg	800 mg
- Granulado dispersable	101 a 103	202 a 206	404 a 412	606 a 618	808 a 824
- Aerosil 200 (Sílice coloidal)	1 a 2	2 a 4	4 a 8	6 a 12	8 a 16
- Croscarmelosa (Disgregante externo)	0,5 a 2	1 a 4	2 a 8	3 a 9	4 a 16
- Estearato Mg	0,5 a 1	1 a 2	2 a 4	3 a 6	4 a 8
TOTAL	103 a 107	206 a 214	412 a 428	618 a 642	824 a 856

Ambos límites en componentes han sido probados dando resultados positivos. Sin embargo cuando la cantidad de disgregante interno es del 1%, la calidad del granulado altamente dispersable disminuye. Cuando no existe disgregante externo,

5 los resultados del tiempo de disgregación son variables y tienden a aumentar con el tiempo de almacenamiento.

La sílice coloidal se agrega como adsorbente en el proceso de compresión, ya que la energía aplicada sobre el Ibuprofeno tiende a fundir el mismo.

10

La mínima cantidad de sílice coloidal que hemos podido agregar para que no tenga el comprimido problemas de fusión visibles es del 1%.

Cantidades superiores al 2% de sílice coloidal retrasan el tiempo de disgregación del comprimido, porque impiden la penetración de agua necesaria para la disgregación del mismo. El Estearato Mg actúa de lubricante y permite que la compresión se verifique sin producción de calor.

15

WO 2011/135106

PCT/ES2010/070259

14

Aunque es posible trabajar sin lubricante (el Ibuprofeno es un buen lubricante), cuando se trabaja sin Estearato Mg el comprimido se calienta y tiende a pegarse a los punzones.

- 5 Por otro lado, si el comprimido se calienta y el Ibuprofeno funde, crea una película en el exterior de aspecto muy brillante que impide que penetre el agua y el comprimido disgregue en los tiempos deseados.

- 10 Debido a esta circunstancia, es conveniente agregar Estearato Mg para que el comprimido no se caliente por la acción de la presión.

Otro mecanismo para que el Ibuprofeno no funda durante la etapa de compresión, es enfriar la mezcla a temperatura de 8 a 10° C.

- 15 Cuando la mezcla se enfría a esta temperatura, la compresión mejora y los comprimidos no se calientan tanto. No obstante, se desestimó el enfriamiento de la mezcla por cuestiones prácticas y porque se encontró la vía descrita anteriormente para solucionar los problemas de adherencia en la compresión.

- 20 Cuando el polvo fluye muy bien, no existen problemas de adherencia a los punzones y la máquina de comprimir trabaja con presiones de compresión bajas pudiendo ser la velocidad de máquina muy alta.

- 25 En distintas pruebas en serie de 100.000 comprimidos, nosotros hemos seleccionado las siguientes condiciones de trabajo en una máquina Fette de 20 estaciones de compresión, para un comprimido de Ibuprofeno de 600 mg:

- 30
- Velocidad de máquina: 70 rpm
 - Comprimidos/hora: 84.000
 - Presión de precompresión: 2 KN
 - Presión de compresión: 5,8 – 6,5 KN
 - Dureza del comprimido: 5 – 8 Kp
 - Tiempo de disgregación: 40 – 70 segundos
 - Variaciones de peso: peso medio \pm 2%

WO 2011/135106

PCT/ES2010/070259

15

- Temperatura de los comprimidos: Igual al de la sala

Las formulaciones de Ibuprofeno que se han descrito así como su proceso productivo, poseen claras ventajas frente a las fórmulas y procesos que actualmente
5 se están realizando.

Entre estas ventajas podemos destacar:

- Reducción de costes primarios por menores necesidades de excipientes.
- 10 • Proceso muy rápido, adaptable a procesos continuos.
- Bajos costes de mano de obra aplicable al proceso
- Bajo consumo energético al no tener que evaporar agua frente a los procesos de granulación húmeda.
- Fácil implantación industrial, con pocas necesidades de espacios.
- 15 • Cortos “tiempos de ciclo” con respuesta inferior a 24 horas.

Formulaciones de sobres y suspensiones extemporáneas de Ibuprofeno:

Las formulaciones de sobres y suspensiones extemporáneas a partir de un granu-
20 lado altamente dispersable consisten en agregar al granulado un edulcorante, un aromatizante y un “buffer” regulador del pH.

Una formulación preferida pero no limitativa de sobres sería:

		<u>1 dosis</u>
Activo	- Granulado dispersable	103 mg
Buffer	- Citrato trisódico anhidro	300 mg
Edulcorante	- Aspartamo	20 mg
Aromatizante	- Aroma (naranja, melocotón, etc.)	100 mg
Total		523 mg

Esta formulación base nos puede servir para cualquier dosis de Ibuprofeno sobres.

5

A bajas dosis de 100 y 200 mg, puede agregarse sacarosa para llevar la dosificación a 2,0 g/dosis, aunque para dosificar no es necesario cuando se realiza de forma volumétrica, debido a la alta fluidez que posee la mezcla.

- 10 Una regresión lineal en relación a dosis, siendo la sacarosa un regulador de peso constante, contendría:

Componentes	Dosis			Observaciones
	100 mg	200 mg	400 mg	
- Ibuprofeno	100	200	400	{ Granulado altamente dispersable
- Croscarmelosa sódica	3	6	12	
- Citrato trisódico anhidro	300	600	1.200	Buffer solubilizante de Ibuprofeno ácido
- Aroma	70	140	280	
- Edulcorante	30	60	120	
- Sacarosa	1.497	994	0	Ajuste a peso edulcorante
TOTAL	2.000	2.000	2.012	

- 15 Formulaciones con dosis superiores a 400 mg son muy desagradables de tomar y no tiene sentido su presentación en sobres.

WO 2011/135106

PCT/ES2010/070259

17

No obstante, las presentaciones en sobres de Ibuprofeno se pusieron de moda debido a la creencia de que su tiempo de respuesta farmacológica era menor que la de los comprimidos.

- 5 Sin embargo, en nuestro caso los comprimidos realizados con nuestra tecnología de granulado altamente dispersable, la velocidad de respuesta farmacológica debe ser también muy rápida y casi igual que la de suspensión (ver gráficas de disolución de las distintas dosis de comprimidos).
- 10 En las formulaciones de suspensiones extemporáneas de 100 y 200 mg es necesario agregar un conservador de tipo Paraben o ácido sórbico en forma de sorbato potásico.

- 15 Si se agrega sórbico en forma de sorbato, el pH de la suspensión resultante debe ser inferior a 6 unidades ya que por encima de este pH el ácido sórbico es inactivo.

Una formulación para suspensiones extemporáneas multidosis sería:

Componentes	100 mg	200 mg	Observaciones
- Ibuprofeno	100	200	Granulado altamente dispersable
- Croscarmelosa sódica	3	6	
- Conservante (ácido sórbico o Parabenos)	15	30	Conservante
- Citrato trisódico anhidro	300	600	Buffer tampón pH 5,5 a 6
- Aroma	70	120	
- Edulcorante	30	60	
- Sacarosa molida	1.482	964	Regulador de peso

20

➤ IBUPROFENO CÁPSULAS

El Ibuprofeno cápsulas, dosificado con granulado altamente dispersable, tiene como formulación básica el granulado lubricado con Estearato Mg al 0,5%.

- 5 En una tabla la composición por cada una de las dosis sería:

Componentes	Dosis			Observaciones
	100 mg	200 mg	400 mg	
- Ibuprofeno	100	200	400	Activo
- Croscarmelosa	3	6	8	Disgregante
- Estearato mag	0,5	1	2	

- 10 Dosis superiores a 400 mg no caben en las cápsulas y es preferible la presentación en comprimidos.

➤ **METFORMINA CLORHIDRATO**

15

La metformina es una antidiabético, caracterizado porque una vez que la glucosa del organismo baja a 120 mg/dl ni sigue bajando, aunque tengamos Metformina en sangre y no comamos o hagamos ejercicio.

- 20 Esta ventaja, en relación a otros antidiabéticos orales, ha hecho que la metformina que fue desestimada en un principio como antidiabético, sea en la actualidad el producto de 1ª elección en la diabetes tipo II.

- 25 Estado de la técnica:

WO 2011/135106

PCT/ES2010/070259

19

En la actualidad la metformina clorhidrato se presenta en comprimidos de 500, 750, 850 y 1000 mg, siendo los comprimidos de mayor consumo los de 850 y 1000 mg.

- 5 La fabricación de estos comprimidos sigue un proceso de vía húmeda que aglutina a la metformina un aglutinante del tipo PVP o Hidroxipropil-metil-celulosa (HPMC).

Este proceso de granulación en húmedo resulta muy caro debido a la cantidad de
10 energía que consume evaporar agua.

Por otro lado, el PVP tiene un precio entre 6 y 8 veces el de la Metformina Clorhidrato en el mercado.

- 15 Como para hacer un buen granulado por vía húmeda que no tenga problemas de compresión necesita 5 a 6% de PVP, el coste del aglutinante es del 30 al 48% del valor de la materia prima.

Sin embargo, existe la creencia de que es necesario el uso de un polímero (tipo
20 PVP o HPMC) para la obtención de comprimidos.

Desarrollo de la invención:

- 25 Nuestro proceso de granulado altamente dispersable nos permite fabricar granulado con alta capacidad de dispersión cuando se compacta una mezcla de metformina clorhidrato con un 2-3% de un disgregante tipo croscaramelosa sódica o crospovidona.
- 30 Debido a que la metformina clorhidrato es muy soluble en agua, también puede usarse como disgregante el carboximetil-almidón sódico (Primojel).

Una formulación de comprimidos preferida pero no limitativa sería:

WO 2011/135106

PCT/ES2010/070259

20

Dosis				
Componentes	500 mg	850 mg	1000 mg	Observaciones
- Metformina HI	500	850	1000	} Granulado altamente dispersable
- Croscarmelosa sódica	10	17	20	
- Aerosil	5	8,5	10	Adsorbente
- Croscarmelosa sódica	5	8,5	10	Disgregante externo
- Estearato Magnésico	3	5,1	6	Lubrificante
TOTAL	523	889,1	1.046	

Este peso del comprimido es aproximadamente un 12-14% menor que los comprimidos del mercado y por tanto más barato que los que existen en la actualidad.

5

Tanto los comprimidos de Ibuprofeno como los de Metformina Clorhidrato y Paracetamol pueden ser recubiertos con una película de HPMC por atomización en un bombo.

- 10 La cantidad de película de HPMC usada para inhibir el mal sabor del principio activo es del 1 a 1,5% del peso del comprimido.

Dicha película se caracteriza por poseer:

	%	Acción
- Hidroxipropilmetilcelulosa	8-9	Aglutinante o adherente
- Talco	2-3	Lubrificante
- Dióxido de titanio	1-2	Color blanco
- Citrato de trietilo	0,8-a	Plastificante
- Agua	c.s.p 100	

- 5 Los comprimidos de Metformina Clorhidrato resultan muy estables cuando se envasan en blister PVC/Al, y no necesitan de especiales condiciones de almacenamiento.

➤ **PARACETAMOL**

10

Al igual que con el Ibuprofeno, es posible formular con granulado altamente dispersable de Paracetamol.

- 15 El Paracetamol es un producto que se encuentra en el mercado con un tamaño de partícula muy bajo y de aspecto esponjoso con muy poca densidad aparente.

Para su uso en comprimidos suele granularse por vía húmeda y/o seca con otros excipientes formando un granulado que posteriormente se mezcla y se fabrican comprimidos de distintas dosis.

20

Para la fabricación de sobres, el Paracetamol se muele a polvo impalpable y posteriormente se mezcla con reguladores de pH, aromas y azúcar y se envasa en sobres.

25

Descripción de la invención aplicable a Paracetamol

WO 2011/135106

22

PCT/ES2010/070259

La invención de granulado altamente dispersable aplicable a Paracetamol consiste en mezclar Paracetamol disgregante en la proporción 97:3 siendo el disgregante croscarmelosa sódica o crospovidona.

- 5 Esta mezcla se compacta en una máquina de rodillos refrigerados y el compactado obtenido se granula en una granuladora rotativa provista de un tamiz de 1,2 a 1,5 mm de luz.

El granulado obtenido debe ser retenido al menos un 60% por un tamiz de 420 μ .

10

Este granulado puesto en agua se dispersa entre 3 y 5 minutos en tamaños de partícula muy pequeños (más del 90% del peso en tamaños de partícula inferiores a 125 μ).

- 15 Por tanto, este granulado altamente dispersable puede usarse, tanto para fabricar comprimidos como para fabricar sobres (en la fabricación de sobres se procura que el principio activo vaya finamente molido para mejorar la dispersión y la solubilidad), así como dosificar cápsulas de gelatina dura.

- 20 Formulaciones de comprimidos

Con el granulado altamente dispersable objeto de la invención se pueden preparar comprimidos, con solo agregar un disgregante externo y un lubricante.

- 25 Una formulación preferida pero no limitativa de comprimidos realizada con granulado altamente dispersable sería:

	<u>%</u>
• Granulado altamente dispersble (97:3)	97,5
• Disgregante externo*	1
• Adsorbente (Aerosil)	1
• Lubrificante (Est Magnésico)	0,5
	<hr/>
	100

WO 2011/135106

PCT/ES2010/070259

23

*como disgregante puede usarse la croscarmelosa sódica o la crospovidona en la misma proporción

5 Todas las dosis probadas con esta formulación han dado comprimidos con buenas características farmacocinéticas que disgregan en menos de 70 segundos y su disgregado es un polvo impalpable.

Dicha formulación para las distintas dosis realizadas fue la siguiente:

10

Dosis

Componentes	250 mg	500 mg	650 mg	1000 mg	Observaciones
- Paracetamol	250	500	650	1000	Principio activo
- Croscarmelosa sódica	7,5	15	19,5	30	Disgregante interno
- Aerosil	2,5	5	6,5	10	Antiapelmazante
- Croscarmelosa sódica	2,5	5	6,5	10	Disgregante externo
- Estearato Magnésico	1,25	2,5	3,25	5	Lubrificante
TOTAL	263,75	527,5	685,75	1.055	Pesos del comprimido

El contenido en Paracetamol en todas las dosis es del 94,78% \approx 95%.

15 En todas las dosis probadas el tiempo de disgregación es menor de 70 segundos (en general suele ser de 40 segundos).

Para conseguir estas especificaciones la máquina de comprimir ha de trabajar en las siguientes condiciones:

- Velocidad: 60 – 70 % de su nominal
- Precompresión: 3 – 4 KN
- Presión final: 10 – 15 KN

5

Las durezas obtenidas varían según la dosis a fabricar y la forma y altura del comprimido, pero en todos los casos la friabilidad es menor del 0,5% siguiendo el ensayo de la Farmacopea Europea.

- 10 La velocidad de disolución del Paracetamol cuando se trabaja bajo las indicaciones de la USP (pH del medio 5,8 unidades), es mayor del 85% en menos de 15 minutos (en general es del 95% en aproximadamente 10 minutos).

- 15 Los comprimidos de Paracetamol en sus distintas dosis pueden ser recubiertos con una película de HPMC (similar o idéntica a la de Ibuprofeno).

Esta película entrará en la formulación en la proporción del 1 al 1,5 % en relación al peso del comprimido.

- 20 Por otro lado, la película no retrasa la disgregación del comprimido y por tanto su velocidad de disolución queda inalterada.

- 25 La película de recubrimiento tiene importancia para mejorar las condiciones de trabajo de empaquetado ya que esta operación es muy sucia con comprimidos no recubiertos.

Formulaciones de cápsulas:

- 30 Debido a la capacidad de las cápsulas, sólo es recomendable las formulaciones de 250 y 500 mg. Dichas formulaciones poseen la siguiente composición:

		<u>250 mg</u>	<u>500 mg</u>	<u>%</u>
Granulado altamente	{ - Paracetamol	250	500	96,67

WO 2011/135106

25

PCT/ES2010/070259

dispersable	- Disgregante	7,5	15	2,89
	- Estearato Magnésico	1,25	2,5	0,48
	Total	258,75	517,50	100

Las cápsulas vacías necesarias son:

- Dosis 250 cápsulas del nº 2
- 5 ▪ Dosis 500 cápsulas del nº 0

La velocidad de disolución de las cápsulas dosificadas es aproximadamente idéntica a la de los comprimidos, con un retraso de 3 a 5 minutos. Este retraso es debido al tiempo de disgregación de la cápsula de gelatina dura. Por tanto, es de
10 prever que la velocidad de absorción y el tiempo de respuesta farmacológica sean idénticos.

➤ **SOBRES DE PARACETAMOL (Suspensiones extemporáneas monodosis)**

15 Las formulaciones de sobres a partir de un granulado de Paracetamol altamente dispersable son posibles fabricando una mezcla simple con un "buffer ", un aromatizante y un edulcorante.

Una formulación preferida pero no limitativa sería:

20

Dosis

Componentes	250 mg	500 mg	650 mg	1000 mg	Observaciones
- Paracetamol	250	500	650	1000	Principio activo
- Croscarmelosa sódica	7,5	15	19,5	30	Disgregante interno
- "Buffer" pH 5,5-6	200	400	520	800	Buffer cítrico/citrato sódico

WO 2011/135106

26

PCT/ES2010/070259

- Aspartamo	20	40	52	80	Edulcorante
- Aroma	100	200	260	400	Aromatización
TOTAL	577,5	1.155	1501,5	2.310	Pesos a distintas dosis

Las suspensiones de sobres obtenidas poseen una velocidad de disolución similar a la de los comprimidos o las cápsulas por lo que cualquiera de las presentaciones a las mismas dosis han de tener una eficacia farmacológica similar o idéntica. El tiempo de respuesta farmacológico está ligado a la velocidad de disolución, por lo que es de esperar que sea muy rápido y similar en todas las presentaciones.

La ventaja de dosificar en sobres un granulado es la velocidad de dosificación.

Dicha velocidad de dosificación es dependiente del sistema elegido.

Cuando se elige un sistema de dosificación por husillo, normalmente la mezcla a dosificar es un polvo que desliza mal. Este sistema es lento de producción y necesita una potente aspiración en la caída del polvo para que no manche las mordazas de sellado.

Cuando se dosifica un granulado, la dosificación puede realizarse por volumetría, por gravedad o forzada por vacío (pistones).

La consecuencia es que la velocidad de producción es muy rápida, estando su velocidad sólo limitada por la velocidad de sellado de la cinta autosoldante. Por tanto, formular sobres con un granulado altamente dispersable, permite tener unos ahorros de costes de producción considerables, mejorando los sistemas de dosificación.

REIVINDICACIONES

- 1^a.- Granulado altamente dispersable para la preparación de formulaciones de sustancias activas de altas dosis, que estando especialmente concebido para la dispersión de al menos el 90% en tamaños de partícula menores de 125µ en una solución acuosa, se caracteriza porque está formado por un principio activo y un disgregante interno en la proporción 95:5 a 98:2.
- 2^a.- Granulado altamente dispersable para la preparación de formulaciones de sustancias activas de altas dosis, según reivindicación 1^a, caracterizado porque el principio activo se materializa en ibuprofeno.
- 3^a.- Granulado altamente dispersable para la preparación de formulaciones de sustancias activas de altas dosis, según reivindicación 1^a, caracterizado porque el principio activo se materializa en metformina.
- 4^a.- Granulado altamente dispersable para la preparación de formulaciones de sustancias activas de altas dosis, según reivindicación 1^a, caracterizado porque el principio activo se materializa en paracetamol.
- 5^a.- Granulado altamente dispersable para la preparación de formulaciones de sustancias activas de altas dosis, según reivindicación 1^a, caracterizado porque el disgregante interno se materializa en croscarmelosa sódica.
- 6^a.- Granulado altamente dispersable para la preparación de formulaciones de sustancias activas de altas dosis, según reivindicación 1^a, caracterizado porque el disgregante interno se materializa en crospovidona.
- 7^a.- Granulado altamente dispersable para la preparación de formulaciones de sustancias activas de altas dosis, según reivindicación 1^a, caracterizado porque el disgregante interno se materializa en una mezcla de croscarmelosa sódica y crospovidona.

8^a.- Granulado altamente dispersable para la preparación de formulaciones de sustancias activas de altas dosis, según reivindicaciones 1^a, 2^a, 5^a, 6^a y 7^a, caracterizado porque para la obtención de comprimidos de Ibuprofeno a dosis de 100, 200, 400, 600 y 800 mg, al granulado se le añade adicionalmente un disgregante externo, y un lubricante, de manera que el granulado de ibuprofeno participa en una proporción comprendida entre el 90 y el 96%, el disgregante externo entre el 1 y el 2%, y el lubricante entre el 1 y el 3%.

9^a.- Granulado altamente dispersable para la preparación de formulaciones de sustancias activas de altas dosis, según reivindicaciones 1^a, 2^a, 5^a, 6^a y 7^a, caracterizado porque para la obtención de cápsulas de Ibuprofeno a dosis de 100, 200 y 400 mg, al granulado se le añade adicionalmente un lubricante, de manera que el granulado de ibuprofeno participa en una proporción comprendida entre el 98 y el 99%, y el lubricante entre el 0,5 y el 2%.

10^a.- Granulado altamente dispersable para la preparación de formulaciones de sustancias activas de altas dosis, según reivindicaciones 1^a, 2^a, 5^a, 6^a y 7^a, caracterizado porque para la obtención de sobres de Ibuprofeno a dosis de 100, 200 y 400 mg, al granulado se le añade adicionalmente citrato trisódico anhidro, aroma y edulcorante, de manera que el granulado de ibuprofeno participa en una proporción comprendida entre el 5 y el 20%, el citrato trisódico anhidro entre el 30 y el 70%, el aroma entre el 5 y el 10%, y el edulcorante entre el 1 y el 10%.

11^a.- Granulado altamente dispersable para la preparación de formulaciones de sustancias activas de altas dosis, según reivindicaciones 1^a, 3^a, 5^a, 6^a y 7^a, caracterizado porque para la obtención de comprimidos de metformina a dosis de 500, 850 y 1000 mg, al granulado se le añade adicionalmente un disgregante externo, y un lubricante, de manera que el granulado de metformina participa en una proporción comprendida entre el 95 y el 97%, el disgregante externo entre el 1 y el 2%, y el lubricante entre el 1 y el 3%.

12^a.- Granulado altamente dispersable para la preparación de formulaciones de sustancias activas de altas dosis, según reivindicaciones 1^a, 4^a, 5^a, 6^a y 7^a, carac-

WO 2011/135106

PCT/ES2010/070259

29

terizado porque para la obtención de comprimidos de paracetamol a dosis de 250, 500, 600 y 1000 mg, al granulado se le añade adicionalmente un disgregante externo, y un lubricante, de manera que el granulado de paracetamol participa en una proporción comprendida entre el 95 y el 97%, el disgregante externo entre el 1 y el 2%, y el lubricante entre el 1 y el 3%.

13^a.- Granulado altamente dispersable para la preparación de formulaciones de sustancias activas de altas dosis, según reivindicaciones 1^a, 4^a, 5^a, 6^a y 7^a, caracterizado porque para la obtención de cápsulas de gelatina dura de paracetamol a dosis de 250 y 500mg, al granulado se le añade adicionalmente un lubricante, de manera que el granulado de paracetamol participa en una proporción comprendida entre el 98,5 y el 99,5%, y el lubricante entre el 0,5 y el 1,5%.

14^a.- Granulado altamente dispersable para la preparación de formulaciones de sustancias activas de altas dosis, según reivindicaciones 1^a, 4^a, 5^a, 6^a y 7^a, caracterizado porque para la obtención de sobres de paracetamol a dosis de 250, 500, 650 y 1000 mg, al granulado se le añade adicionalmente citrato trisódico anhidro, aroma y edulcorante, de manera que el granulado de paracetamol participa en una proporción comprendida entre el 5 y el 50%, el citrato trisódico anhidro entre el 30 y el 70%, el aroma entre el 5 y el 10%, y el edulcorante entre el 1 y el 10%.

15^a.- Granulado altamente dispersable para la preparación de sustancias activas de altas dosis según reivindicaciones 1^a, 2^a, 5^a, 6^a y 7^a, caracterizado porque dicho granulado es recubierto con una película de:

25	▪ Tampón cítrico/citrato pH 6	}	60 – 90
	▪ HPMC		10 – 4
	▪ Aromas		5 – 1
	▪ Edulcorante		20 – 1

para su uso como sobres sin necesidad de resuspender en agua (administración como granulado).

30

WO 2011/135106

30

PCT/ES2010/070259

16^a.- Procedimiento de obtención del granulado altamente dispersable de la reivindicación 1^a, caracterizado porque se obtiene por granulación por compactación con una máquina de rodillos refrigerados a una temperatura de 20-25° C.

5. CAPÍTULO III

Obtención y evaluación de las características farmacotécnicas de un granulado de ibuprofeno mediante compactación por rodillos



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Drug Delivery Science and Technology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jddst

Effect of the characteristics of raw material ibuprofen on roller compaction and dissolution



Antonio Matji ^a, Luis Carvajal ^a, Fernando Conde ^b, María Angeles Peña ^c, Nicoletta Donato ^a, Dolores R. Serrano ^d, Juan Jose Torrado ^{a,*}

^a Departamento Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid, Plaza Ramón y Cajal sn, 28040, Madrid, Spain

^b CAI Difracción Rayos X, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid, Plaza Ramón y Cajal sn, 28040, Madrid, Spain

^c Departamento de Ciencias Biomédicas, Facultad de Farmacia, Universidad de Alcalá de Henares, 28805, Alcalá de Henares, Spain

^d Instituto Universitario de Farmacia Industrial, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid, 28040, Madrid, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 4 January 2017

Received in revised form

22 March 2017

Accepted 23 March 2017

Available online 27 March 2017

Keywords:

Ibuprofen

Crystallinity

XRPD

Roller compaction

Dissolution rate

Compaction forces

ABSTRACT

Ibuprofen is an oral analgesic usually processed by wet granulation. In this manuscript a new roller compaction process for ibuprofen is reported. The low melting point of ibuprofen is a critical point to be considered during processing. Melting of ibuprofen and its posterior solidification leads to a lower soluble form. The hypothesis of this work is that crystallinity of ibuprofen may be a good indicator of the quality for both raw material selection and the granules obtained during roller compaction. To test the hypothesis two batches of ibuprofen raw material with different crystallinity degree were used. Crystallinity was studied by X ray powder diffraction (XRPD), molecular modelling and differential scanning calorimetry (DSC). Ibuprofen was mixed with sodium croscarmellose and then compacted in a refrigerated roller compactor at five different compaction forces (KN) between 45 and 70 KN. Particle size, moisture content and dissolution rate of the granules were also studied. As it was expected, roller compaction decreased the crystallinity degree of ibuprofen. Interestingly, differences on the crystal morphology of the raw material batches were related to the dissolution behavior of the granules. Therefore, crystallinity characterization of the raw material is proposed as a critical requirement on roller compaction.

© 2017 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Ibuprofen is an analgesic, antipyretic, nonsteroidal anti-inflammatory drug widely used by oral route [1]. Many different types of oral dosage forms such as tablets and sachets have been marketed for ibuprofen. Fast analgesic action is usually one of the most important characteristics demanded by consumers of these analgesic drugs [2]. However, the low solubility of ibuprofen delays its dissolution and oral absorption. In order to increase its dissolution rate, small ibuprofen crystal size is usually required as raw material [3]. Nevertheless, the poor powder flow and compressibility characteristics of those small ibuprofen particles have to be improved by granulation processes [4]. Nowadays, ibuprofen wet granulation by fluid bed technology is the process most widely

used by pharmaceutical industry. Ibuprofen has a low melting point between 75 and 78 °C which constrains the drying step in the conventional wet granulation process. The ibuprofen fusion leads to a non-crystalline, low soluble, degraded ibuprofen. For heat-sensitive molecules such as ibuprofen, dry granulation by roller compaction may be an interesting alternative to wet granulation [5]. Moreover, roller compaction is a continuous process energetically preferable to the fluid bed wet granulation of ibuprofen.

Although the behavior of ibuprofen during roller compaction has been reported as more plastic [6,7] than brittle, other authors [8] have also reported that during this granulation there are also processes of fragmentation and sintering. Thermal sintering is a process of heating a material below its melting point until its particle adheres to each other [9]. Sintering reduces material porosity and it is related to delay the drug release [10].

The hypothesis of this work is that a high ibuprofen crystallinity degree of the raw material is required to obtain ibuprofen granules with low amount of excipients and fast release characteristics.

* Corresponding author.

E-mail address: torrado1@farm.ucm.es (J.J. Torrado).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jddst.2017.03.020>

1773-2247/© 2017 Elsevier B.V. All rights reserved.

During roller compaction ibuprofen crystallinity will be probably reduced related to the energy of the process. The loss of crystallinity if related to partial sintering may delay the dissolution rate of ibuprofen granules. The main aim of this article was to study the release profiles of ibuprofen granules obtained by roller compaction related to crystal morphology of the raw material. The effects of raw material crystallinity degree, roller compaction forces and stability were investigated. Crystallinity degree on this work was measured by XRPD, molecular modelling and DSC. Moreover, other particles characteristics such as morphology, particle size, moisture content and dissolution rate were also studied.

2. Materials and methods

2.1. Materials

Ibuprofen was provided by Shasun Chemicals and Drug Ltd (India). Ibuprofen grade 70 was purchased. This ibuprofen is characterized by having 90% below 70 μm . Two different ibuprofen raw material batches (12746 and 21673) were used and coded as RM1 and RM2, respectively. Croscarmellose sodium was Ac-Di-Sol[®] from FMC (USA). All other reagents were analytical grade.

Ibuprofen raw material batch 12746 was stored at room conditions of approximately 19 °C and 54% relative humidity for 42 months (RM3).

2.2. Ibuprofen roller compaction

Ibuprofen raw material was first forced to pass through a 1.5 mm sieve. Then 25 kg of ibuprofen was mixed with 0.773 kg of sodium croscarmellose. Mixing was performed in a V mixer of 100 L capacity at a speed of 20 rpm during 10 min. Roller compaction was performed using a refrigerated Bonals BC150/75 V (J. Bonals S.A., Barcelona, Spain). Screw feeder speed varied between 40 and 60 rpm to obtain a production rate between 25 and 30 kg/h. The roller speed was between 12 and 13 rpm. Five batches (code: G1–G5) with different roller forces between 45 and 70 KN were obtained using the ibuprofen batch 12746 as it is shown in Table 1. Finally, granules obtained were milled with blades through a sieve with an aperture of 1.5 mm. The same compaction conditions for G3 were repeated using the ibuprofen batch 21673 and the resultant granules were coded as G3-2.

2.3. Ibuprofen powder material characterization

2.3.1. Morphology

Visual appearance was used to evaluate the ibuprofen agglomeration.

Scanning electron microscopy (Jeol JSM 6335F, CAI ICTS Centro Nacional de Microscopía Electrónica, Universidad Complutense de Madrid) was used to observe the morphology of the powder particles. Prior to analysis, powders were de-aggregated, glue on stubs and coated with gold/palladium.

2.3.2. Particle size

The particle size of the different particles was assayed by dynamic light scattering experiments using a Microtrac S3500 (Microtrac Inc). Powder samples were dispersed in deionized water containing 0.6% Tween 80[®]. Mean size (nm) of three runs of 30 s each (1.5 min total time) was determined based on size distribution volume. Polydispersity index (PDI) is a measure of the size distribution of the sample. The PDI was calculated as the D10 to D90 range divided by the D50.

Conventional sieves of 45, 106, 202, 300 and 500 μm were used to study the fine powder proportion (FPP) calculated as the powder percentage lower than 106 μm .

2.3.3. Loss on drying

The moisture content (IRW) was evaluated as a loss on drying to constant weight in an infrared oven at 105 °C (Infrared Mettler LP16). The end point was set after 2 min without significant weight loss (balance Mettler PM100).

2.3.4. X-ray powder diffraction (XRPD)

Degree of crystallinity was studied through a powder diffractometer Panalytical X'Pert MPD with a Cu source ($\lambda = 0.154 \text{ nm}$) (CAI difracción RX, Universidad Complutense de Madrid). XRPD data were obtained at room temperature over the 2 θ degrees range from 5 to 50, a step size of 0.04 2 θ degrees and counting time of 2 s per step. Degree of crystallinity was assayed through Crystallinity Intensity (CI) sum of counts of peaks between 5 and 30 2 θ degrees and also as the Full Width at Half Maximum (FWHM) of the ibuprofen characteristics peaks at 6.1, 16.6, 17.7, 20.2 and 22.3 2 θ degrees.

Table 1

Characteristics of the different powder particles assayed. Code: RM1 ibuprofen raw material batch 12746 time 0, RM2 ibuprofen raw material batch 21673 time 0, RM3 ibuprofen raw material batch 12746 after 42 months room storage, G1–G5 granules obtained with ibuprofen batch 12746, G3-2 ibuprofen batch 21673 granulated at the same conditions than G3. RF is roller force. PDI is polydispersity index. IRW represents the moisture content of the powder samples evaluated as infrared weight lost (IRW). FPP is the percentage of particles <106 μm . XRPD results are reported as Crystallinity Intensity (CI, cts) and as width of peaks (FWHM) at 6.1, 16.6, 17.7, 20.2 and 22.3 2 θ degrees. DSC results are reported as mean normalized enthalpy (MNE) and onset (OT) and melting temperature (MT). Dissolution rate (Q_5) is the percentage of ibuprofen dissolved at 5 min.

	RM1	RM2	RM3	G1	G2	G3	G4	G5	G3-2
RF (KN)	—	—	—	45–50	50–55	55–60	60–65	65–70	55–60
Mean size (μm)	121.8	118.8	119.4	302.3	267.7	279.7	224.6	199.7	249.0
PDI	1.2	1.3	1.3	1.8	1.6	1.7	1.1	0.9	2.8
IRW (%)	0.25	0.40	0.89	0.96	0.91	1.01	1.80	1.20	1.00
FPP (%)	—	—	—	8	8	8	8	7	7
CI (cts/1000)	623.7	557.4	562.7	593.7	578.2	588.3	609.5	579.6	392.8
FWHM 6.1	0.11	0.16	0.31	0.24	0.31	0.16	0.24	0.28	0.27
CI peak 6.1	7060	4041	2716	3373	2896	4188	2913	2381	2256
FWHM 16.6	0.20	0.27	0.36	0.35	0.35	0.20	0.40	0.31	0.43
FWHM 17.7	0.16	0.24	0.20	0.32	0.32	0.24	0.35	0.47	0.42
FWHM 20.2	0.24	0.24	0.28	0.35	0.35	0.28	0.39	0.43	0.39
FWHM 22.3	0.11	0.32	0.39	0.39	0.35	0.31	0.40	0.28	0.31
MNE (Jg ⁻¹)	–120.5	–120.0	–120.0	–117.0	–120.3	–120.0	–119.6	–118.1	–119.0
OT (°C)	74.0	74.0	74.5	73.3	72.3	72.4	72.4	72.5	72.5
MT (°C)	77.0	76.6	76.8	75.9	76.3	75.7	75.7	76.0	76.3
Q_5 (%)	—	—	—	78.9	82.2	81.5	84.6	83.4	60.6

2.3.5. Molecular modelling

The program Mercury (version 3.9., Cambridge Crystallographic Data Centre, Cambridge, UK) was used to calculate X-ray powder

patterns on the basis of the single crystal structure and to identify Miller's indices of various facets of the crystal utilizing the refcode 128796, available in the Cambridge Structural Database. Mercury[®]

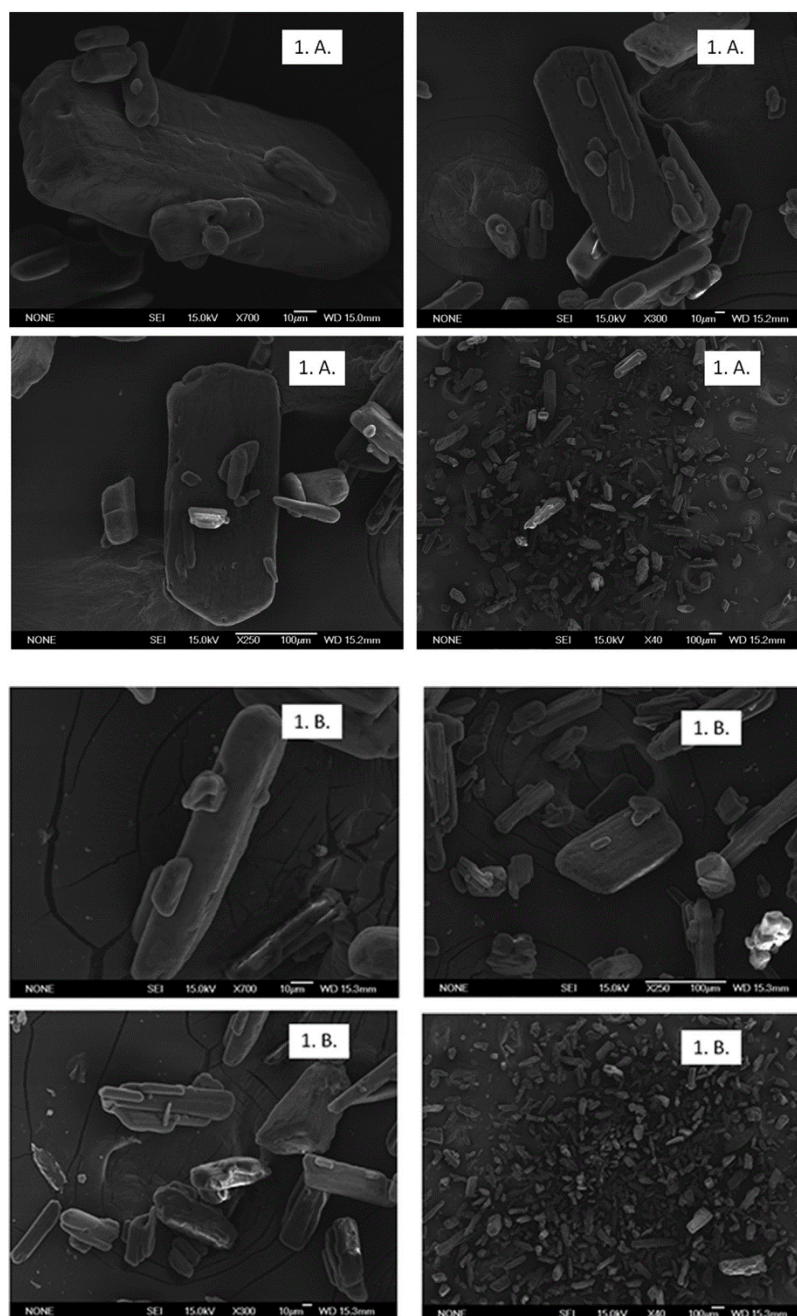


Fig. 1. A and B. Scanning Electron Microscopy (SEM) images of ibuprofen crystal powders batches 12746 and 21673, respectively.

was also used to predict the Bravais, Friedel, Donnay and Harker (BFDH) morphology to get an insight into the molecular arrangement on different crystal facets of the crystal [11].

2.3.6. Differential scanning calorimetry (DSC)

DSC studies were carried out with a Mettler TA 4000 calorimeter. Samples (around 5 mg) were placed in aluminum pans. Each sample was heated from 30 to 120 °C at a scanning rate of 10 °C/min. Crystallinity degree was evaluated based on the mass normalized enthalpy, melting temperature and onset of melting temperature.

2.3.7. Dissolution rate

Method II of the USP (Paddle Model) was used with an Erweka DT80 at 50 rpm. Dissolution medium was 900 ml potassium phosphate with sodium lauryl sulphate 1% (w/v) adjusted to pH 7.2 with NaOH. Liquid medium was kept at 37 ± 0.5 °C. Samples of 5 ml without reposition were obtained at: 5, 10, 15, 20, 30, 45 and 60 min. Samples were filtered through 0.45 µm filter (PVDF, Millex® HV, Merck Millipore) and assayed by validated spectrophotometry at 224 nm (Beckman Du-7). Dissolution rate was summarized as Q₅ which is the percentage of ibuprofen dissolved at 5 min.

2.3.8. Statistical analysis

The data from different powder samples were compared for statistical significance using the ANOVA test or student t-test between means for paired data (Microsoft Office Excel, 2007). A p value of <0.05 was regarded statistically significant.

3. Results and discussion

Ibuprofen raw material is an hydrophobic crystalline powder [12,13] with high tendency to be agglomerated. This agglomeration depends on several factors most of them related to storage conditions. Agglomeration is an important inconvenient for roller compaction because previously to the compaction, the ibuprofen powder has to be properly mixed with sodium croscarmellose. The homogenous mixing depends on the de-agglomeration of the ibuprofen by passing through 1.5 mm sieves. Two different ibuprofen batches 12746 and 21673 have been included in this work as raw materials. Although both batches have the same initial characteristics provided by the manufacturer and both comply with the European Pharmacopoeia requirements [14], the visual appearance of batch 12746 clearly was a less agglomerated powder than batch 21673.

Fig. 1A and B shows the Scanning Electron Microscopy (SEM) images of ibuprofen crystal powders from batches 12746 and 21673, respectively. No morphological differences were observed between these two ibuprofen batches. SEM micrographs apparently agree with the size specification of the raw material supplier because both batches seem to have at least 90% of the particles smaller than 70 µm. Fig. 1A and B shows how small ibuprofen crystals are bonded to bigger crystal particles in a similar way regardless the ibuprofen raw material batch. Despite the higher aggregation pattern visually observed for the batch 21673 no differences were observed in the SEM images, probably due to the previous de-agglomeration step during the preparation of the samples before SEM.

Particle agglomeration due to the electrostatic charges and hydrophobicity behavior of milled ibuprofen makes difficult the particle size study with conventional sieving as it has been previously reported [8]. Dynamic light scattering technique was applied to measure the particle size of ibuprofen particles and the results are shown in Table 1. Again no significant differences on mean size and

polydispersity were observed between raw material batches coded as RM1 for ibuprofen batch 12746 (initial time), RM2 for ibuprofen batch 21673 (initial time) and RM3 ibuprofen batch 12746 (42 months later). Interestingly, RM2 exhibited higher moisture content than RM1. Nevertheless, both ibuprofen raw material batches had a loss on drying lower than 0.5% which is within the specification of the European Pharmacopoeia [14].

The degree of crystallinity was evaluated by diffractometry and calorimetry and the results are summarized on Table 1. The crystallographic parameters of ibuprofen has been reported by Gong [15] as monoclinic with a space group $P2_1/c$ and space group number 14. According to Gong [15], XRPD of reference ibuprofen has the following main peaks and intensity (%): 6.2 (85%), 16.6 (100%), 17.7 (45%), 20.2 (75%) and 22.4 (40%) 2θ degrees. Signals at

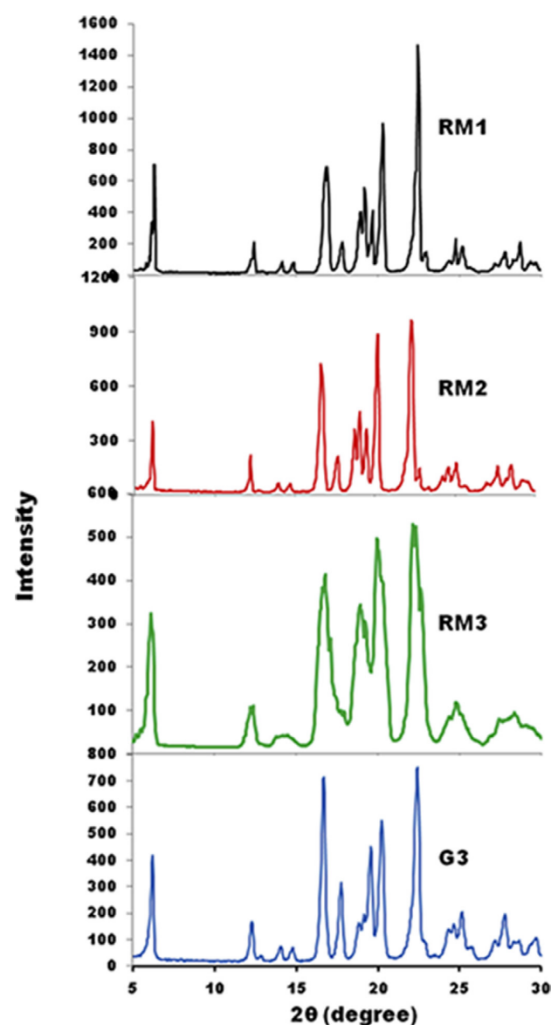


Fig. 2. XRPD of ibuprofen raw material products for RM1 ibuprofen batch 12746 (initial time), RM2 ibuprofen batch 21673 (initial time), RM3 ibuprofen batch 12746 (42 months later), and granulate G3.

these five peaks have been used for comparative purposes. Fig. 2 shows the results of three ibuprofen raw material powder tested products RM1, RM2, RM3 and granulate G3. In our experimental conditions, the highest intensity peak for the three samples were the one at $22.3\ 2\theta$ degrees same as reported by Soares et al. [16]. Nevertheless, the intensity of these five peaks may differ depending on the preferential crystal habit. Gong [15] and Maniruzzaman et al. [17] have reported the peak $16.6\ 2\theta$ degrees as the one of the highest intensity but Dhumal et al. [18] and Bi et al. [19] have reported the peak $6.2\ 2\theta$ degrees as the one with the highest intensity.

Table 1 show that significant differences were observed on the degree of crystallinity evaluated as width of peaks (FWHM). The highest degree of crystallinity was observed for RM1 which exhibited much sharper peaks than the other raw materials. Table 1 shows the significant lost of degree of crystallinity for the batch 12746 during storage (RM3) measured as FWHM at the five characteristics peaks studied: 6.2 , 16.6 , 17.7 , 20.2 and $22.4\ 2\theta$ degrees. If we consider the intensity of all the peaks between 5 and $30\ 2\theta$ degrees it is possible to see the crystallinity intensity (CI reported in Table 1). The same significant difference on crystallinity between RM1, RM2 and even RM3 commented for the five more characteristics peaks was also observed. The 9.2% loss of crystallinity degree (measured as CI) during storage can be also related to the increase in moisture content in batch 12746 from 0.25 to 0.89% after 42 months of storage at room conditions.

Mercury[®] 3.9. software was used to identify the Miller's indices of various facets of the ibuprofen crystal and to predict the BFDH morphology to get an insight into the possible interactions of the crystal with the environment through hydrophobic interactions such as π - π stacking and hydrogen bond formation (Fig. 3). The crystal shape was in agreement with the predicted BFDH morphology as observed in the SEM images of the raw ibuprofen (Fig. 1A and B).

The BFDH simulation of crystal morphology showed that the facet 100 (Bragg peak at $6.1\ 2\theta$ degrees) and -100 exhibited the highest density of hydrophilic groups ($-\text{COOH}$) which are able to form H-bonds with the environment necessary to facilitate wetting of the powder and hence dissolution whereas other facets are predominantly hydrophobic. The RM1 (ibuprofen raw material batch 12746 time 0) exhibited a much prominent 100 facet than RM2 (ibuprofen raw material batch 21673 time 0) (Table 1). This could explain why the RM1 was a clearly less agglomerated powder than RM2 and also justify a greater interaction with sodium croscarmellose.

Interestingly, no significant differences on calorimetry (DSC) results were found among these three products (see Table 1 and Fig. 4). In our experimental conditions XRPD assay was more sensible than DSC to discriminate differences among the four ibuprofen products probably due to a recrystallization of ibuprofen during the DSC scan taking into account the glass transition of ibuprofen has been reported as low as $228\ \text{K}$ [20].

Fig. 5A and B shows the SEM micrographs of ibuprofen granules obtained with ibuprofen batches 12746 (granulate G3) and 21673 (granulate G3-2), respectively. No morphological differences were observed between these two different types of granules. However, important differences on the surface of the particles were noticed when compared granules with ibuprofen raw material. Sodium croscarmellose acts as binder of the small ibuprofen crystals and also as partial coating agent. Interestingly, a small amount of sodium croscarmellose (3% , w/w) protected ibuprofen from the heat beam during SEM studies being able to get higher amplification pictures by SEM with the granules powders (Fig. 5A and B) than with the pure raw material (Fig. 1A and B). Even though the granules had a higher moisture content than the raw materials (see Table 1).

Mean granule size was significantly depending on the roller force. According to the work of Inghelbrecht and Remon [8]

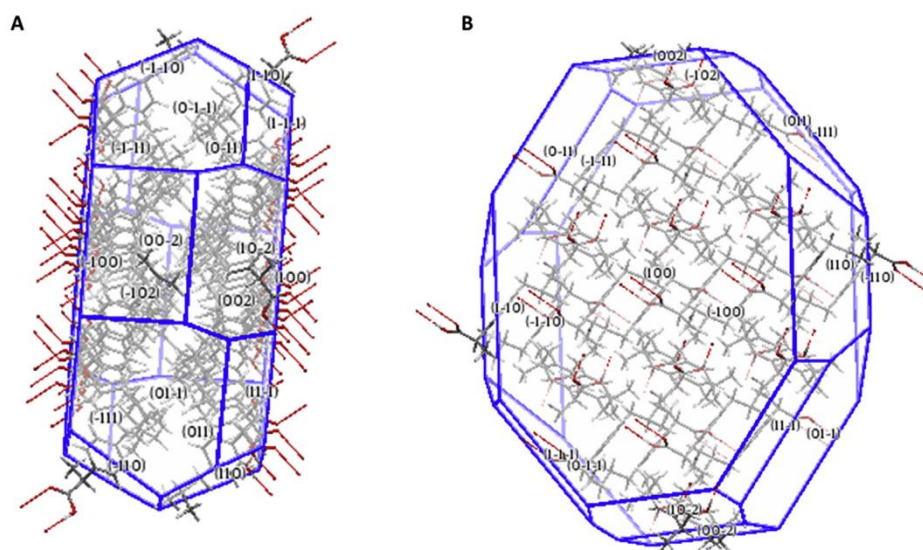


Fig. 3. Predicted BFDH crystal morphology of ibuprofen using Mercury[®] 3.9. software. Two different views of the crystal morphology (A and B) are represented. Crystal facets and H-bond interactions are shown in blue and red colours respectively. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

ibuprofen compaction depends of both fragmentation and sintering processes. Higher than 60 KN roller forces lead to smaller mean particle size (see Table 1). This effect is probably due to an excess of ibuprofen fragmentation. Efficiency of roller compaction is usually related to the fine fraction of the granules [6]. No significant differences on fine fraction size by sieving were observed among granules. Interestingly, a higher PDI was obtained with the G3-2 granulates corresponding to the more agglomerated ibuprofen raw material (batch 21673) in comparison with the other granulates.

The process of granulation significantly decreases the degree of crystallinity studied by XRPD both as crystallinity intensity and width of peaks. Although no significant effect of roller force was observed because the crystallinity changes were independent of roller forces. Data of DSC reported on Table 1 showed no significant differences on enthalpy and melting temperature between raw materials and granulates. However, significant differences were seen on the onset melting temperatures between pure raw materials and granulates. The addition of sodium croscarmellose on the granulation decreased the onset of the melting temperature in comparison with the raw ibuprofen. This displacement on the onset is usually related to a faster release rate. In our experimental conditions the displacement of the onset temperatures was similar regardless the roller force applied between 50 and 70 KN. The displacement of the onset ibuprofen melting point seems to be related to the surface interaction between ibuprofen particles and sodium croscarmellose. The coating of the ibuprofen particles by the sodium croscarmellose shown in Fig. 5 makes the granulates more hydrophilic and so this interaction increases the dissolution rates. Moreover, the following three mechanisms are also involved in the increase of ibuprofen dissolution rate: 1) sodium croscarmellose is a very efficient disintegrant [21], 2) sodium ion also increases ibuprofen dissolution [13] and 3) cellulose derivatives stabilizes supersaturation dissolution of ibuprofen [22].

Fig. 6 shows the mean and standard deviation of the dissolution tests of the six different granulates. Granulate G3-2 prepared with ibuprofen batch 21673 has a significant slower release than the other five granulates prepared with ibuprofen batch 12746. In our experimental conditions, no significant differences on ibuprofen release rate was found in the five granulates (G1–G5) prepared with ibuprofen batch 12746 at rolling forces between 45 and 70 KN. Powder characteristics reported on Table 1 shows that degree of crystallinity studied by crystallinity intensity (CI) is the main difference between the granulate G3-2 and the other five granulates (G1–G5).

The crystallinity and specially the hydrophobicity and hydrophilicity of the facets exposed of the raw ibuprofen seems to be a more discriminate tool to compare the characteristics of ibuprofen raw materials than the DSC parameters as they play a key role in the interaction with sodium croscarmellose and hence in dissolution. G3-2 was obtained from a raw ibuprofen whose hydrophobic facets were more prominent which could explain the delayed in dissolution at earlier time points. Poor homogeneity of the mixtures of sodium croscarmellose with ibuprofen related to the crystal morphology may also justify the differences observed on the drug release.

Another fact to take into account is that the sintering process could be induced due to the heating of the powder below its melting point during storage and manufacturing processes. The low melting point of ibuprofen (75–78 °C) makes possible that inappropriate storage conditions and/or not enough refrigeration during rolling compaction may produce partial ibuprofen sintering which can result in porosity reduction and delayed drug release [9].

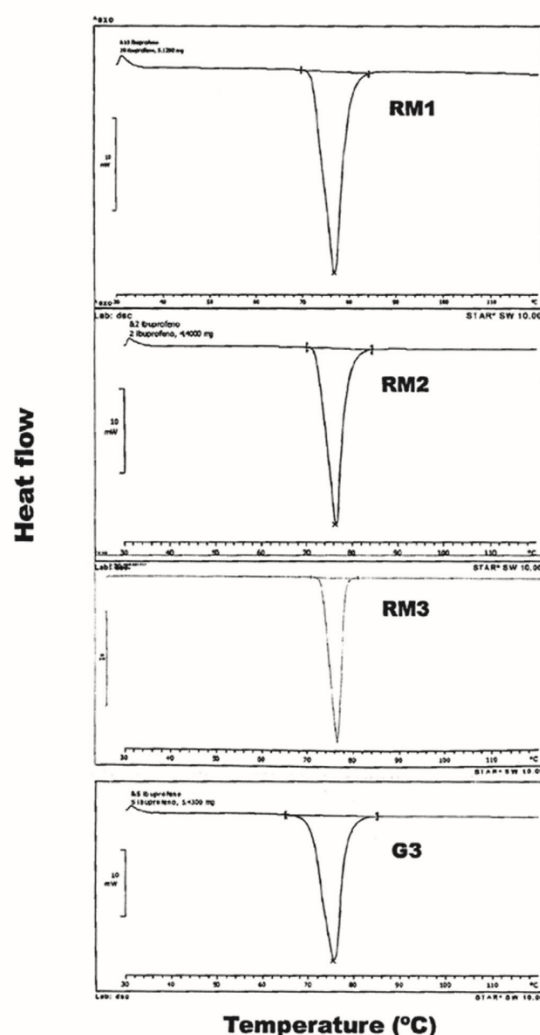


Fig. 4. DSC curves of ibuprofen raw material products for RM1 ibuprofen batch 12746 (initial time), RM2 ibuprofen batch 21673 (initial time), RM3 ibuprofen batch 12746 (42 months later) and granulate G3.

4. Conclusions

It is possible to produce fast release ibuprofen granules by roller compaction containing 97% of the active material. A high degree of hydrophilic facets in the ibuprofen raw material is a key factor to obtain fast release granules. In our experimental conditions, XRPD was the most discriminative method to understand which facets are more exposed to the environment. Addition of sodium croscarmellose increased the moisture content of the granules and decreased the onset of the melting point of ibuprofen. These two characteristics of the granules are related to a less hydrophobic product with an easier dissolution profile.

Roller compaction at compression forces between 45 and 70 KN were successful in manufacturing high release granules. During

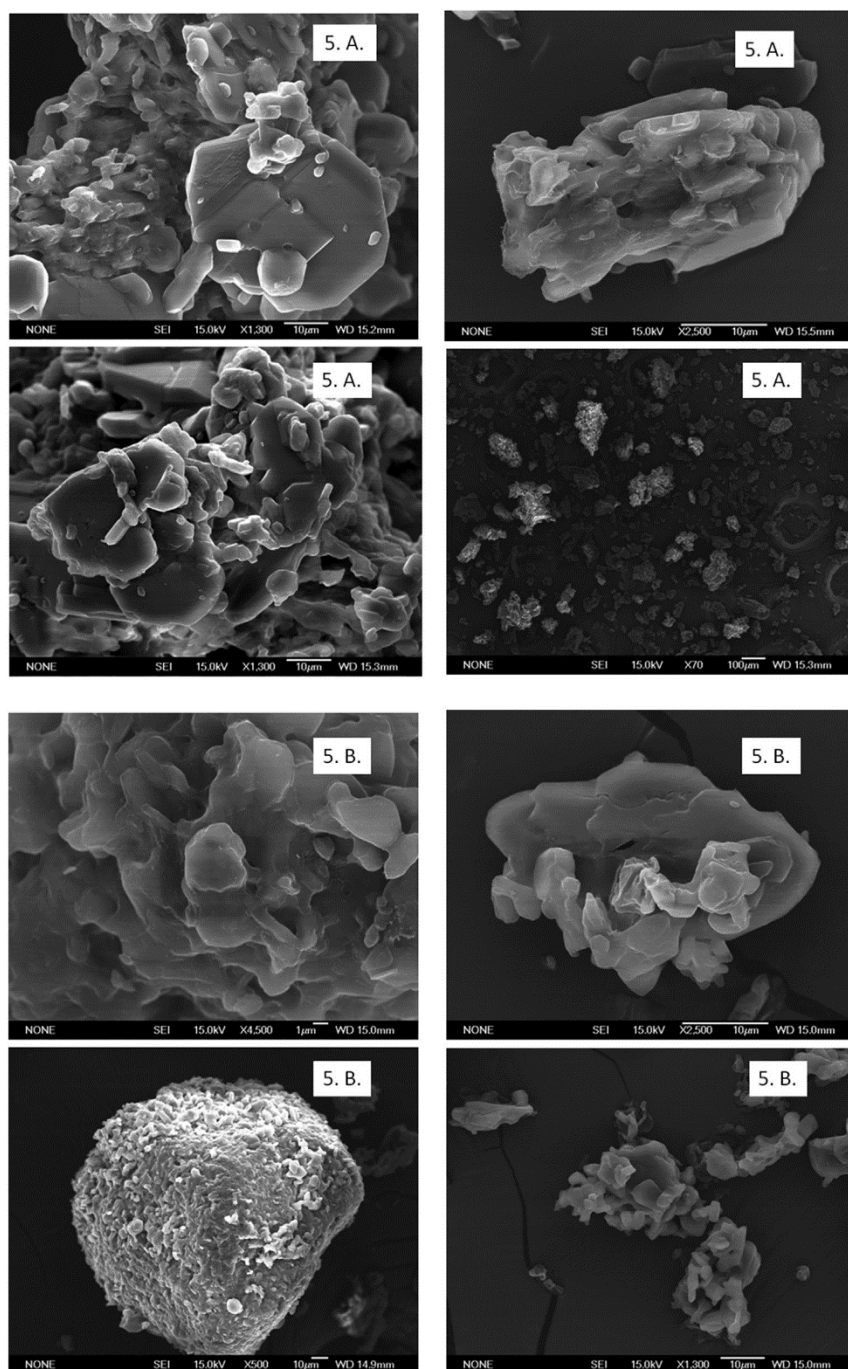


Fig. 5. A and B. Scanning Electron Microscopy images of ibuprofen granules G3 and G3-2 obtained from batches 12746 and 21673, respectively.

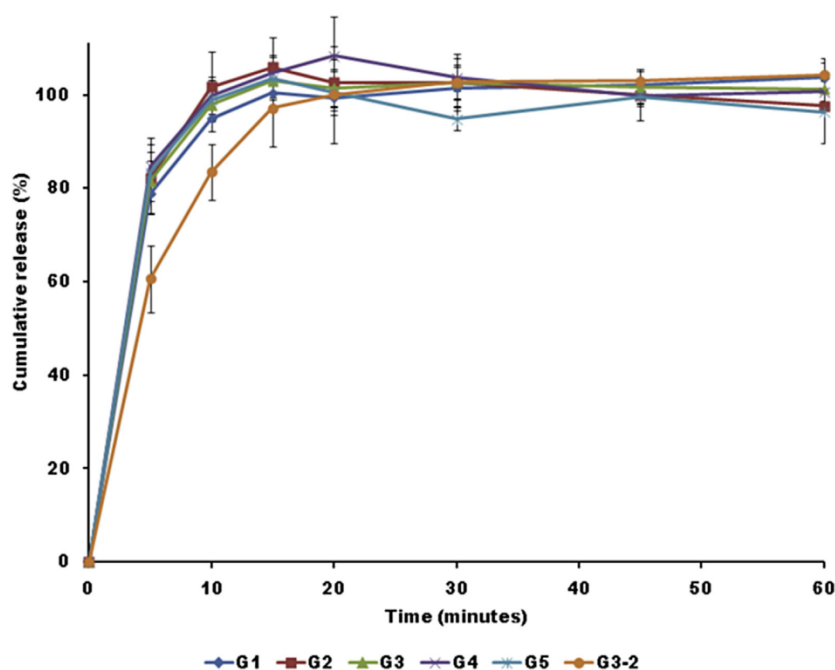


Fig. 6. In vitro dissolution profiles of the different ibuprofen granules.

compaction, there was a decrease on crystallinity only observed in the larger width of peaks (FWHM) but not in the crystal intensity (C.I.) or DSC scans.

Depending on the degree of crystallinity of the ibuprofen raw material batch the dissolution rate may be altered.

Acknowledgements

We would like to thank the CAIs of XRPD and SEM of the Complutense University of Madrid (Spain) and Industrial Farmacéutica Cantabria (Torrejón, Spain) for their support and assistance to perform this work. This study was partially supported by the Complutense University of Madrid.

References

- [1] R.A. Moore, P.J. Wiffen, S. Derry, T. Maguire, Y.M. Roy, L. Tyrrell, Non-prescription (OTC) oral analgesics for acute pain – an overview of Cochrane reviews, *Cochrane Database Syst. Rev.* 11 (2015) 1–31.
- [2] H. Al Lawati, F. Jamali, Onset of action and efficacy of ibuprofen liquiset compared to solid tablets: a systematic review and meta-analysis, *J. Pharm. Pharm. Sci.* 19 (2016) 301–311.
- [3] P. Di Martino, M. Beccerica, E. Joiris, G.F. Palmieri, A. Gayot, S. Martelli, Influence of crystal habit on the compression and densification mechanism of ibuprofen, *J. Cryst. Growth* 243 (2002) 345–355.
- [4] V.N.P. Le, P. Leterme, A. Gayot, M.P. Flament, Influence of granulation and compaction on the particle size of ibuprofen – development of a size analysis method, *Int. J. Pharm.* 321 (2006) 72–77.
- [5] G.E. Peck, J.L.P. Soh, K.R. Morris, Dry granulation, in: third ed., in: L.L. Augsburger, S.W. Hoag (Eds.), *Pharmaceutical Dosage Forms. Tablets*, vol. 1, Informa healthcare, New York, 2008, pp. 303–336.
- [6] J. Heiman, F. Tajarobi, B. Gururajan, A. Jupp, S. Abrahamsen-Alami, Roller compaction of hydrophilic extended release tablets-combined effects of processing variables and drug/matrix former particle size, *AAPS PharmSciTech* 16 (2015) 267–277.
- [7] S. Patel, A.M. Kaushal, A.K. Bansal, Compaction behavior of roller compacted ibuprofen, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 69 (2008) 743–749.
- [8] S. Inghelbrecht, J.P. Remon, Roller compaction and tableting of microcrystalline cellulose/drug mixtures, *Int. J. Pharm.* 161 (1998) 215–224.
- [9] V.K. Meka, A.S. Songa, S.R. Nali, J.R. Battu, L. Kukati, V.R.M. Kolapalli, Thermal sintering: a novel technique in the design of gastroretentive floating tablets of propranolol HCl and its evaluation, *Invest. Clin.* 53 (2012) 223–236.
- [10] V.S. Dave, R.M. Fahmy, D. Bensley, S.W. Hoag, Eudragit® RS PO/RL PO as rate-controlling matrix formers via roller compaction: influence of formulation and process variables on functional attributes of granules and tablets, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 38 (2012) 1240–1253.
- [11] D.R. Serrano, T. Persoons, D.M. D'Arcy, C. Galiana, M.A. Dea-Ayuela, A.M. Healy, Modelling and shadowgraph imaging of cocrystal dissolution and assessment of in vitro antimicrobial activity for sulfadimidine/4-aminosalicylic cocrystals, *Eur. J. Pharm. Sci.* 89 (2016) 125–136.
- [12] A. Nohodchi, M.H. Rubinstein, H. Larhrib, J.C. Guyot, The effect of moisture content on the energies involved in the compaction of ibuprofen, *Int. J. Pharm.* 120 (1995) 13–20.
- [13] A. Balk, J. Wiest, T. Widmer, B. Galli, U. Holzgrabe, L. Meinel, Transformation of acidic poorly water soluble drugs into ionic liquids, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 94 (2015) 73–82.
- [14] European Pharmacopoeia 8.0, Council of Europe, Strasbourg, France, 2013.
- [15] P. Gong, ICDD Grant in Aid, Polytechnic Ins. of Brooklyn, NY, USA, 1981.
- [16] F.L.F. Soares, R.L. Carneiro, Evaluation of analytical tools and multivariate methods for quantification of co-former crystals in ibuprofen-nicotinamide co-crystals, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 89 (2014) 166–175.
- [17] M. Maniruzzaman, A. Nair, M. Renault, U. Nandi, N. Scutaris, R. Farnish, M.S.A. Bradley, M.J. Snowden, D. Douroumis, Continuous twin-screw granulation for enhancing the dissolution of poorly water soluble drug, *Int. J. Pharm.* 496 (2015) 52–62.
- [18] R.S. Dhumal, A.L. Kelly, P.D. Coates, A. Paradar, Cocrystallization and simultaneous agglomeration using hot melt extrusion, *Pharm. Res.* 27 (2010) 2725–2733.
- [19] Y. Bi, C. Wu, M. Xin, S. Bi, C. Yan, J. Hao, F. Li, S. Li, Facile large-scale preparation of mesoporous silica microspheres with the assistance of sucrose and their drug loading and releasing properties, *Int. J. Pharm.* 500 (2016) 77–84.
- [20] E. Dudognon, F. Danède, M. Descamps, N.T. Correia, Evidence for a new crystalline phase of racemic ibuprofen, *Pharm. Res.* 25 (2008) 2853–2858.
- [21] R. Meier, M. Thommes, M. Rasenack, M. Krumme, K.-P. Moll, P. Kleinbude, Simplified formulations with high drug loads for continuous twin-screw granulation, *Int. J. Pharm.* 496 (2015) 12–23.
- [22] J.L. Terebetski, B. Michniak-Kohn, Combining ibuprofen sodium with cellulosic polymers: a deep dive into mechanisms of prolonged supersaturation, *Int. J. Pharm.* 475 (2014) 536–546.

6. CAPÍTULO IV

*Obtención de comprimidos de ibuprofeno
mediante compactación de rodillos*

Predicting the critical quality attributes of ibuprofen tablets via modelling of process parameters for roller compaction and tableting

Antonio Matji^a, Nicoletta Donato^a, Adrianna Gagol^a, Enrique Morales^b, Luis Carvajal^a, Dolores R. Serrano^{c,a,*}, Zelalem A. Worku^d, Anne Marie Healy^d, Juan Jose Torrado^{a,*}

^a Department of Pharmaceutics and Food Technology, Complutense University of Madrid, Ramón y Cajal square, 28040, Madrid, Spain

^b Instituto de Ciencia y Tecnología de Polímeros. Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Juan de la Cierva 3, 28006, Madrid, Spain

^c University Institute of Industrial Pharmacy, Complutense University, 28040, Madrid, Spain

^d Synthesis and Solid State Pharmaceutical Centre, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Trinity College Dublin, Dublin 2, Ireland.

* Corresponding authors:

Department of Pharmaceutics and Food Technology, Complutense University of Madrid, Ramón y Cajal square, 28040, Madrid, Spain Email address: torrado1@ucm.es and drserran@ucm.es

Tel: +34 91 394 1620

Abstract

Roller compaction is a low-cost granulation process which application is sometimes limited by the granular loss of compactability and reduced drug dissolution rate. Hence, the design of a robust manufacturing process is key in order to ensure quality of tablets. In this study, for ibuprofen tablets with high drug loading (<7% excipients), the correlations between two critical process parameters (CPPs), namely roller force during granulation and compaction pressure during tableting, and several critical quality attributes (CQAs) were investigated using a design of experiment (DoE) approach. Multivariate analysis (MVA) was utilized to identify the best regression model to predict CQAs such as disintegration, dissolution, weight uniformity, hardness, porosity and tensile strength for 200 and 600 mg ibuprofen tablets. The tableting compaction pressure had a greater impact on the aforementioned CQAs than compactor roller force. The Principal Component Analysis (PCA) correlation loading plot showed that compaction pressure was directly related to disintegration time, tensile strength and hardness, and inversely related to both the percentage of drug dissolved and porosity. The inverse correlations were observed for the roller force applied during dry granulation. Amongst all the regression models constructed, multiple linear regression (MLR) showed the best correlation between CPPs and CQAs.

Keywords: ibuprofen, compaction, tableting, roller force, multivariate analysis, multiple linear regression, critical quality attributes.

1. Introduction

Ibuprofen is an analgesic drug that is widely used by the oral route, although its hydrophobic behaviour makes the development of fast dissolving formulations challenging (Moore et al., 2015). Moreover, poor powder flowability, inadequate compaction behaviour and tendency to stick to tablet punches are also important technical limitations to be solved during the development of ibuprofen tablets (Gandhi et al., 2016). Different novel strategies have been applied to improve some of these tableting limitations, such as crystal engineering (Gandhi et al., 2016; Qu et al., 2017; Rasenack and Muller, 2002), hot melt extrusion (Dhumal et al., 2010; Gryczke et al., 2011) and spray drying (Shen et al., 2011; Walsh et al., 2018). Other studies using more conventional pharma-technical approaches, such as particle size control (Liu et al., 2008), moisture content control (Elkhider et al., 2007), suitable selection of tablet punches (Roberts et al., 2003) and roller compaction (Kleinebudde, 2004) have also been proposed.

Roller compaction has become the method of choice for dry granulation in the pharmaceutical industry due to its lower economic cost compared to wet granulation (Peter et al., 2010; Shlieout et al., 2000). Dry granulation improves content uniformity and material flow behaviour, but also possesses other advantages over wet granulation, as there is no need to use water or other solvent, which is beneficial in the context of avoiding degradation of certain compounds. The fundamental mechanisms underpinning roller compaction are complex, as many variables are involved such as roll pressure, roll speed, roll gap, roll dimension, friction, feed method and pressure, amongst others. Generally, only three parameters can be controlled during the process: roll pressure, roll gap and roll speed (Li and Chern, 2006).

In the case of ibuprofen, roller compaction has been shown to be a suitable technique to manufacture tablets (Cespi et al., 2014; Murray et al., 1998). However, the two most important disadvantages associated with the use of this technique are a loss of compactability of the constituents to be tableted and a reduced drug dissolution rate from tablets (Sun and Kleinebudde, 2016; Teng et al., 2009). In practice, roller compaction and tableting still largely rely on experience and trial-and-error. There is an apparent need to further investigate roller compaction and tableting process

development and scale-up using a methodology that is based on fundamental understanding, but is also applicable to actual practice in pharmaceutical companies (Li and Chern, 2006).

A robust manufacturing process is key in order to ensure tablets comply with pharmacopeia requirements. The implementation of a Quality by Design (QbD), Design of Experiment (DoE) approach is necessary to fully understand the relationship between Critical Process Parameters (CPPs) for roller compaction and tableting and Critical Quality Attributes (CQAs) of ibuprofen tablets, such as disintegration, dissolution, weight uniformity, hardness, porosity and tensile strength (Mohammed et al., 2015).

In this study, the correlations between two controllable process parameters during roller compaction and tableting (roller force and compaction pressure, respectively) and CQAs of ibuprofen tablets with high drug loading (<7% excipients) were investigated using a DoE. Multivariate analysis (MVA) was utilised to identify the best multivariate regression model to predict CQAs. Based on previous results (Matji et al., 2017), the dry granulation process was performed at roller forces between 50 and 70 kN. The granules were mixed with less than 7% of excipients and compacted in an industrial rotary tablet press with pressures between 50 and 200 MPa. DoE and MVA were applied to two different dose strength tablets containing 200 or 600 mg of ibuprofen.

2. Materials and methods

2.1. Materials

Ibuprofen grade 70 (90% below 70 μm) was provided by Shasun Chemicals and Drug Ltd (India). Croscarmellose sodium (Ac-Di-Sol[®]) was purchased from FMC (USA). Silicon dioxide (Aerosil[®] 200 from Evonik, Germany) and magnesium stearate (Kirsch Pharma, Germany) were of pharmacopoeia excipient grade. All other reagents were analytical grade. Nurofen[®] (Reckitt Benckiser Healthcare Ltd, UK) and Neobrufen[®] FG (Abbott, Spain) ibuprofen marketed formulations were used as comparators in the dissolution studies as the reference products for 200 and 600 mg ibuprofen tablets.

2.2. Roller compaction

Ibuprofen and other excipients were passed through a 1.2 mm sieve. Ibuprofen was mixed with 3% sodium croscarmellose for 15 min at 5 rpm in a bicone mixer of 100 L capacity. The mixture was compacted with different roller forces between 50 and 70 kN in a refrigerated roller compactor, maintaining the temperature below 25°C (Bonals BC150/75 V, J. Bonals S.A., Barcelona, Spain) at a roller speed of 12-13 rpm and then sieved through 1.8 mm. Five batches of ibuprofen granules (G1-G5) were obtained with different roller forces: 45-50 kN (G1), 50-55 kN (G2), 55-60 kN (G3), 60-65 kN (G4) and 65-70 kN (G5).

2.3. Characterization of ibuprofen granules

Granulates were previously characterised in a pilot study and exhibited an average diameter of $254.8 \pm 41.8 \mu\text{m}$ and a mean water content of $1.18 \pm 0.36\%$ (Matji et al., 2017).

True porosity (ε) was calculated based on true density (ρ_{true}), powder bulk volume (v_0) and powder weight (W_t), using equation 1:

$$\varepsilon = 1 - [W_t / (\rho_{\text{true}} \times v_0)] \quad (\text{Eq. 1})$$

where ρ_{true} was calculated as the ratio between powder weight and true volume (v_{true}). True volume was measured using a helium pycnometer (Multivolume 1305, Micromeritics, USA). The granule porosity was determined with a mercury porosimeter (Autopore V9500, Micromeritics Instrument Corporation, USA) using an intrusion pressure range between 0.0007 and 227.5 MPa.

2.4. Tableting

Ibuprofen granules were mixed with sodium croscarmellose (1.40%) and silicon dioxide (1.40%) for 5 min at 5 rpm in a bicone mixer. At the end of this mixing process, magnesium stearate (0.47%) was then incorporated into the mixture and mixed for a further 2 min at 5 rpm. The final proportion of each component in the final formulation was: ibuprofen 93.6%; intragranular sodium croscarmellose 3.12%; intergranular sodium croscarmellose 1.40%; silicon dioxide 1.40% and magnesium stearate 0.47%. Two different dose strength tablets were manufactured, containing 200 or 600 mg of

ibuprofen. The tableting of the mixture was carried out in a twelve-station rotary tablet press (Fette Compacting model 102i, Germany). Round concave punches of 7.5, 9 and 12 mm were used. The rotation speed of the turret was set at 25 rpm and the compaction pressures used were between 50 and 225 MPa (Tables 1 and 2). Tablets (n=10) were collected every five minutes. The total run time was 30 min resulting in batch sizes of 9000 tablets.

2.5. Characterization of ibuprofen tablets

- Visual appearance and dimensions

Tablets were examined visually after tableting. Dimensions were measured with a micrometer (Mitutoyo 505-646.50, Japan).

- Weight uniformity

Twenty tablets of each batch (200 or 600 mg of ibuprofen) were individually weighed. According to the European Pharmacopoeia (RFE), the deviation in weight percentage should be less than 5%.

- True porosity and Heckel mean yield pressures

True porosity (ε) was calculated based on true density (ρ_{true}), tablet volume (v) and tablet weight (W_t) using equation 2:

$$\varepsilon = 1 - [W_t / (\rho_{\text{true}} \times v)] \quad (\text{Eq. 2})$$

where ρ_{true} was calculated as the ratio between tablet weight and true volume (v_{true}). True volume was measured using a helium pycnometer (Multivolume 1305, Micromeritics, USA).

Yield pressure (P_y) is given by the inverse value of the slope of equation 3:

$$\ln (1/\varepsilon) = KP + A \quad (\text{Eq. 3})$$

Where P is the applied compaction pressure, K is the slope of the linear part of the plot and A is the Y intercept of the plot (Heckel, 1961a; Heckel, 1961b; Tarlier et al., 2015).

- Tensile strength

The tensile strength (ρ_t) of the convex tablets was calculated according to the USP Pharmacopoeia equation (Eq. 4):

$$\rho_t = \frac{10 F}{\pi D^2 (2.84 \left(\frac{H}{D}\right) - 0.126 \left(\frac{H}{W}\right) + 3.15 \left(\frac{W}{D}\right) + 0.001)} \quad (\text{Eq. 4})$$

where, F is the breaking force, D is the tablet diameter, H is the total tablet thickness and W is the central cylinder thickness.

- Mercury porosimetry (Hg Porosity)

The tablet porosity was determined with a mercury porosimeter (Autopore V9500, Micromeritics Instrument Corporation, U.S.A.) using the same conditions as described for the granules.

- Hardness

Resistance to crushing was evaluated according to the European Pharmacopeia (EP, 2018) using a Pharma Test PTB 311 (Hainburg, Germany). Ten tablets were individually evaluated and the mean, minimum and maximum values of the forces in Newtons (N) were reported.

- Disintegration

Disintegration testing of the tablets was undertaken according to test A of the European Pharmacopoeia (EP, 2018) using a Pharma Test PTZ-1 (Hainburg, Germany). The disintegration of the tablets (n= 6) was studied in purified water at 37 ± 1 °C. The time in minutes to disintegrate the last tablet was recorded as the disintegration time of the group.

- Dissolution

Dissolution studies were performed with apparatus II (paddle) according to the conditions specified by the United State Pharmacopeia (USP) for ibuprofen tablets (USP). The dissolution characteristics of at least six tablets of each batch were studied in 7.2 pH phosphate buffer at 37 ± 0.5 °C. The dissolution tests were performed in an Erweka DT80 (Heusenstamm, Germany) at a paddle rotation speed of 50 rpm. Samples (5 ml) were withdrawn at different sampling times (0, 5, 10, 15, 20, 30, 45 and 60 min) without volume replacement. Samples were filtered immediately with a 0.45 µm filter (hydrophilic PVDF Millex-HV Millipore, USA). Ibuprofen was measured by UV at 266 nm in a Beckman Du-6 spectrophotometer (Bea, CA, USA). The initial release rate was

estimated as the ibuprofen (% of theoretical dose) released during the first 5 minutes (Q_5). This parameter was used to compare differences in the release profiles between the formulations. Marketed ibuprofen formulations, Nurofen[®] 200 mg and Neobrufen[®] 600 mg, were also tested for comparative purposes.

2.6. Statistical analysis

A multivariate data analysis was performed using Unscrambler[®] X software (CAMO Software, Norway) (MVA, 2019). The effect of roller force during dry granulation (G.F. in kN) and compaction pressure (C.P. in MPa) during tableting on a range of CQAs of ibuprofen tablets such as disintegration, dissolution, weight variation, hardness, porosity and tensile strength were analysed by Principal Component Analysis (PCA), Multiple Linear Regression (MLR), principal component regression (PCR) and partial least squares regression (PLSR) (Farhane et al., 2018; Worku et al., 2017). PCA was employed to study systematic variability and the relationships between variables and scores. The correlation loadings of the principal components (PCs) represented the variance for each variable for a given PC, giving information about the variability source inside the dataset. MVA was used to identify the best multivariate regression model to predict CQAs of ibuprofen tablets with high drug loading. The SVD (Singular Value Decomposition) and the NIPALS algorithms were used to compute the estimated regression coefficients for MLR and the PCA calculations respectively. The Root-Mean-Square Error (RMSE) was calculated to estimate the fit of validation and calibration samples. Two samples corresponding to different ibuprofen strengths were selected and the prediction capacity of the different models was evaluated.

The data from different powder samples were also compared for statistical significance using the ANOVA test or Student t-test between means for paired data (Microsoft Office Excel, 2007). A p-value of <0.05 was regarded as statistically significant.

3. Results and discussion

CQAs of high ibuprofen loaded tablets manufactured at different roller forces in the roller compactor and compaction pressures in a rotary tablet press, with a dose strength of 200 and 600 mg, are illustrated in Tables 1 and 2 respectively (Visual appearance of

final manufactured tablets is shown in Figure S1, Supplementary material). No sticking issues were detected at any of the working conditions tested. In the DoE, no significant differences were observed in weight variation for either 200 or 600 mg tablets. In all the experiments, the weight variation was lower than 3.0% and hence, tablets of both dose strengths complied with the pharmacopoeial specification limit of 5%. The mean average weights (RSD values) for the 200 and 600 mg dose tablets were 212.1 mg (1.6%) and 641.2 mg (3.1%), respectively.

Table 1. Critical process parameters and critical quality attributes of 200 mg of ibuprofen tablets prepared by roller compaction followed by tableting at different roller forces and compaction pressures (CP). Hardness and disintegration were measured immediately after tableting. The codes G2 to G5 refer to granulates obtained at the following compaction roller forces: G2 50-55 kN, G3 55-60 kN, G4 60-65 kN and G5 65-70 kN Key: Q_5 , the amount of ibuprofen (% of theoretical dose) released during the first 5 minutes; ρ_t , tensile strength.

Code	CP (MPa)	Weight variation (%)	True Porosity (%)	ρ_t (MPa)	Hg (%)	Porosity	Hardness (N)	Disintegration time (min)	Q_5 (%)
2G2-01	55.0	1.2	32.9	5.9	10.1		63.3	7.1	42.3
2G2-02	78.6	0.9	40.1	7.3	8.3		84.9	11.2	38.5
2G2-03	117.9	1.1	39.2	6.7	7.4		79.2	22.1	18.1
2G3-01	55.0	2.2	47.2	5.2	11.0		61.2	5.5	51.1
2G3-02	78.6	2.4	47.3	6.4	9.4		76.4	13.3	37.1
2G3-03	117.9	0.8	52.9	7.0	7.1		90.1	20.3	8.1
2G4-01	55.0	1.6	52.6	5.1	10.4		62.2	8.2	50.8
2G4-02	78.6	1.7	51.7	6.7	8.6		81.9	9.3	32.5
2G4-03	117.9	1.7	49.1	6.0	7.2		74.2	19.5	19.1
2G5-01	55.0	1.2	51.5	5.9	10.6		71.3	4.4	50.0
2G5-02	78.6	1.7	49.9	5.8	8.7		71.1	14.4	22.2
2G5-03	117.9	2.0	50.7	6.0	6.9		77.1	21.3	15.9
2G5-04	157.2	1.6	48.4	6.6	6.3		84.0	26.0	16.7
2G5-05	196.5	2.2	48.9	6.5	5.9		84.7	28.0	24.2

Table 2. Critical process parameters and critical quality attributes of 600 mg of ibuprofen tablets prepared by roller compaction followed by tableting at different roller forces and compaction pressures (CP). Hardness and disintegration were measured immediately of tableting. The codes G1 to G5 refer to granulates obtained at the following compaction roller forces: G1 45-50 kN, G2 50-55 kN, G3 55-60 kN, G4 60-65 kN and G5 65-70 kN Key: Q₅, the amount of ibuprofen (% of theoretical dose) released during the first 5 minutes; ρ_t , tensile strength.

Code	CP (MPa)	Weight variation (%)	True Porosity (%)	ρ_t (MPa)	Hg (%)	Porosity	Hardness (N)	Disintegration time (min)	Q ₅ (%)
6G1-01	53.1	1.1	52.1	7.8	11.2		127.8	2.3	49.1
6G1-02	88.4	1.2	55.5	9.2	8.5		159.9	4.3	36.5
6G1-03	132.6	0.9	55.4	9.7	7.1		171.9	15.0	18.6
6G2-01	53.1	1.2	61.2	7.1	10.9		124.9	2.3	47.3
6G2-02	88.4	1.2	57.5	8.8	8.3		154.2	10.0	36.2
6G2-03	132.6	1.4	61.5	9.0	6.4		163.4	17.1	13.3
6G3-01	53.1	1.7	60.1	7.9	11.5		134.3	2.5	54.4
6G3-02	88.4	1.2	60.2	8.9	8.9		158.5	6.3	44.8
6G3-03	132.6	1.6	59.2	9.5	6.7		173.3	15.0	12.9
6G4-01	53.1	0.9	58.2	7.1	11.4		122.0	1.5	51.1
6G4-02	88.4	1.3	54.9	8.0	8.7		139.8	7.4	31.2
6G4-03	132.6	1.3	53.3	8.7	6.7		154.1	16.5	12.4
6G5-01	53.1	1.8	51.8	8.1	11.2		135.1	2.5	47.2
6G5-02	88.4	1.4	55.7	8.9	9.3		156.9	6.5	30.3

True porosity (measured with a helium pycnometer) was dependent on punch diameter size and compaction pressure. The smaller the tablet diameter, the easier it is to swallow a tablet and the more tablets can be packed in the same blister, presenting an economic advantage for industry. When tableting 200 mg ibuprofen tablets, the smallest diameter punch that was able to produce tablets that comply with pharmacopeia specifications was the one of 9 mm diameter. Smaller punches (7.5 mm) led to tablets with very low porosity, slow disintegration times, and poor dissolution. A larger punch diameter was required (12 mm) to manufacture 600 mg tablets. Figure 1 shows the Heckel relationship for mean tableting compaction pressures between 50 and 200 MPa. The mean yield pressure (P_y) obtained was 417.6 MPa, which corresponds to hard tableting materials (Tarlier et al., 2015).

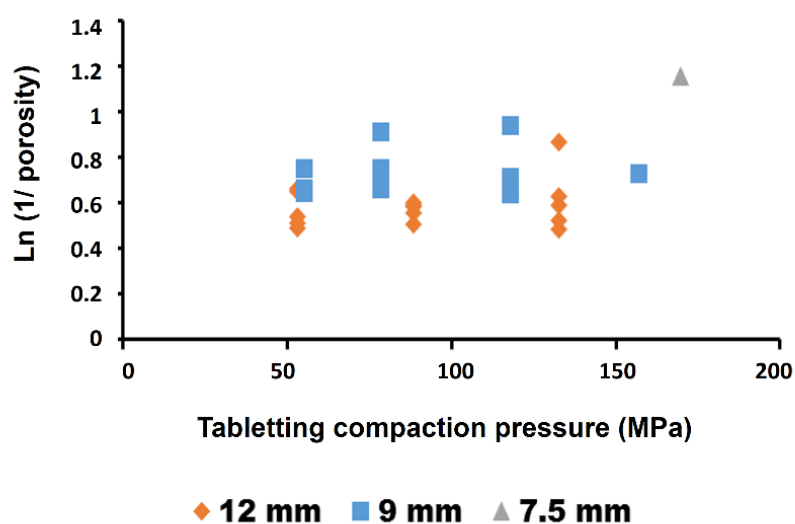


Figure 1. Heckel plot obtained at tableting compaction pressures between 50 and 200 MPa with punches of different diameter.

Results illustrated in Figure 2 clearly show how mercury intrusion porosimetry was a more informative technique than true porosity to detect differences when different tableting pressures were applied. The larger sized pores (macro- and mesopores) measured by mercury intrusion porosimetry are more easily reduced during tableting than the total mixture of pores (macro-, meso- and micropores) evaluated by helium pycnometry (Anovitz and Cole, 2015) and hence, notable differences were only observed at different compaction pressures when mercury porosimetry was used. For this reason, only the results obtained with the latter technique were included in the MVA.

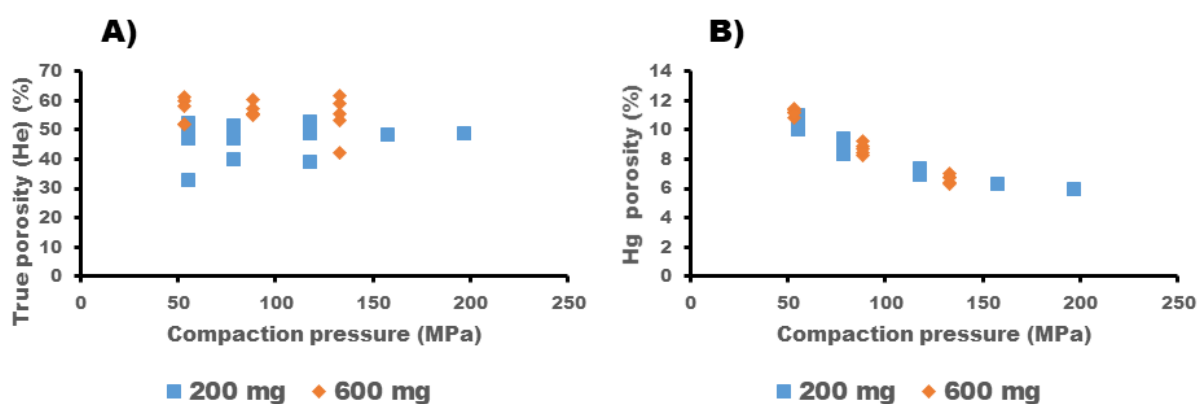


Figure 2. Relationship between porosity and compaction pressure. A) True porosity measured by helium pycnometer. B) Mercury porosity. Key: -■- 200 mg tablets and -◆- 600 mg tablets.

Polynomial analysis was carried out by a multilinear regression analysis method, which indicated that linear and quadratic models were the best fit for the parameters assessed for the 200 and 600 mg tablets respectively. The coefficients of the model equations generated for each CQA revealed goodness of fit of the experimental data to the selected models with high values of R^2 and low p-values < 0.05 for all the responses investigated, except for tablet weight variation (Table S1, supplementary material).

The 2D-contour plots depicted in Figures 3 and 4 revealed a higher influence of the tableting compaction pressure compared to the roller compactor force. Higher compaction pressures resulted in higher tensile strength, hardness and disintegration time, but lower Hg porosity and Q_5 . The roller force showed a higher impact on the

tensile strength and hardness of 200 mg tablets compared to other responses. In fact, a higher roller compactor force led to tablets with lower tensile strength and hardness. In a previous study, it was observed that the higher the roller force applied, the smaller the mean size of the granules. This anomalous behavior was attributed to the powder fragmentation of the ibuprofen raw material (Matji et al., 2017), which can also explain the results observed in the current study. Overall, all the tablets produced in this study exhibited tensile strength values greater than 1.7 MPa, which is indicative of tablets that possess adequate mechanical strength for standard manufacturing and distribution processes (van den Ban and Goodwin, 2017).

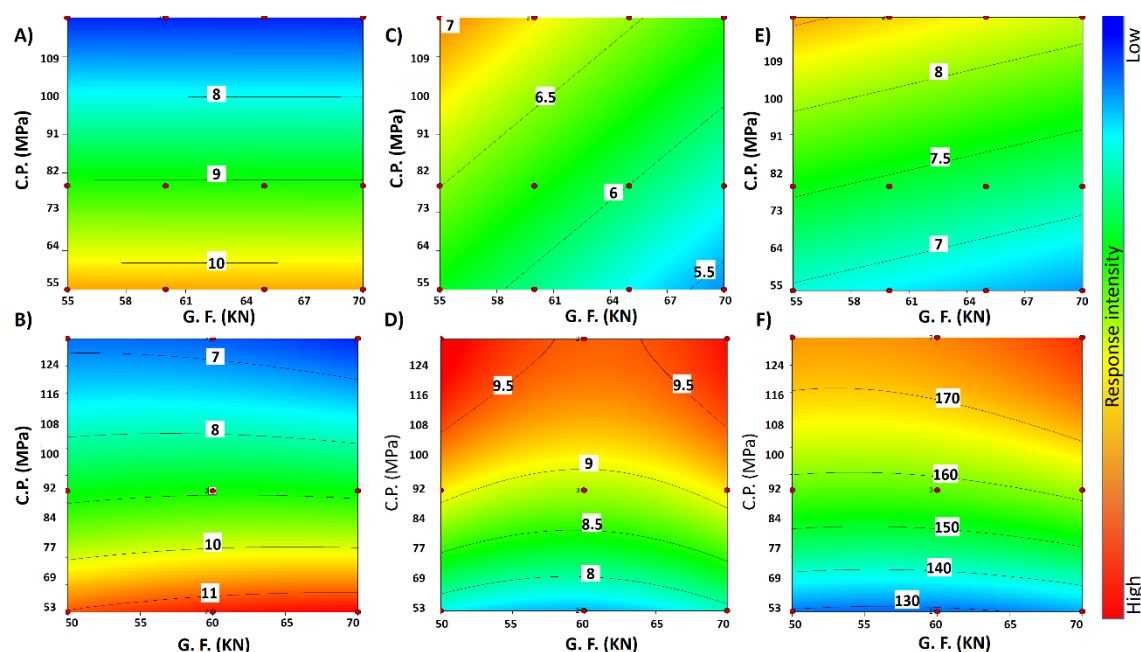


Figure 3. The effects of roller force (granulation force, G.F.) and tabletting compaction pressure (C.P.) on Hg porosity (A and B), tensile strength (C and D) and hardness (E and F). Results corresponding to 200 mg tablets are illustrated on the graphs on the top and to 600 mg tablets on the graphs at the bottom.

Figure 4 illustrates the impact of roller force and compaction pressures on the disintegration time and dissolution. The compaction pressure had a greater impact on these CQAs. The higher the pressure, the greater the disintegration time and the lower

the amount of drug dissolved in 5 minutes (Q_5). Figures 5 and 6 show the individual ibuprofen dissolution profiles over 60 min for all the batches tested (for 200 mg and 600 mg tablets). For comparative purposes, the ibuprofen marketed formulations, Nurofen[®] and Neobrufen[®] were included in the study, as representative reference products for generic 200 and 600 mg ibuprofen tablets, respectively. Interestingly, the percentage release of Nurofen[®] at 10 min was the lowest amongst all tested formulations, while Neobrufen[®] exhibited the highest percentage drug release at 10 min. Probably, differences in the release profiles between the reference marketed coated tablet formulations and the experimental uncoated tablet formulations reported in this work are due to both the use of wet granulation versus dry granulation and the coating of the tablets.

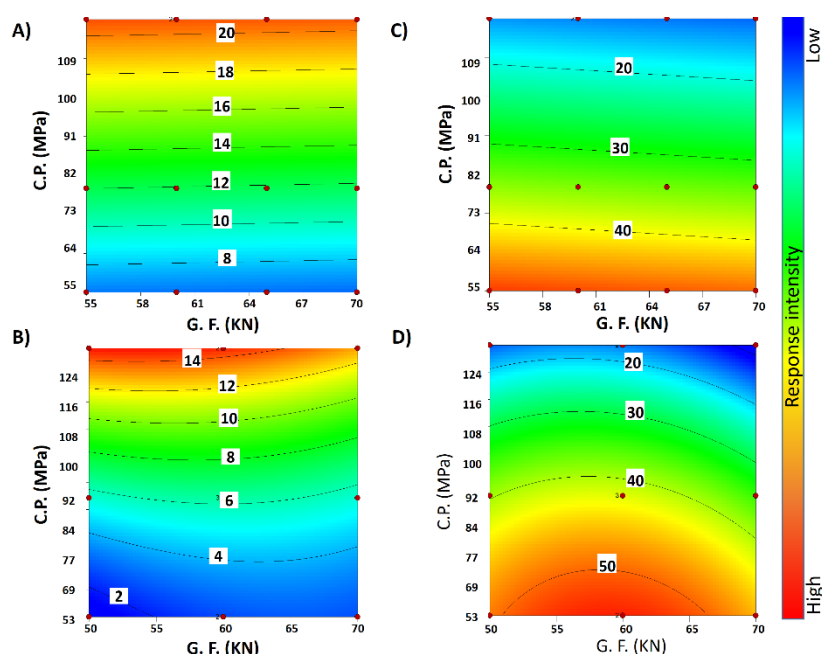


Figure 4. The effects of roller force (granulation force, G.F.) and tableting compaction pressure (C.P.) on disintegration time (A and B) and Q_5 (C and D). Results corresponding to 200 mg tablets are illustrated on the graphs on the top and to 600 mg tablets on the graphs at the bottom.

The implementation of Quality by Design (QbD) is necessary to establish a relationship between CPPs, such as roller force and compaction pressure, and CQAs in

order to be able to control and optimise process performance and to ensure final product quality. The development of predictive models to meet target specifications is key in pharmaceutical companies. For this reason, MVA was applied to identify the best multivariate regression model to predict the CQAs of ibuprofen tablets with high drug loading.

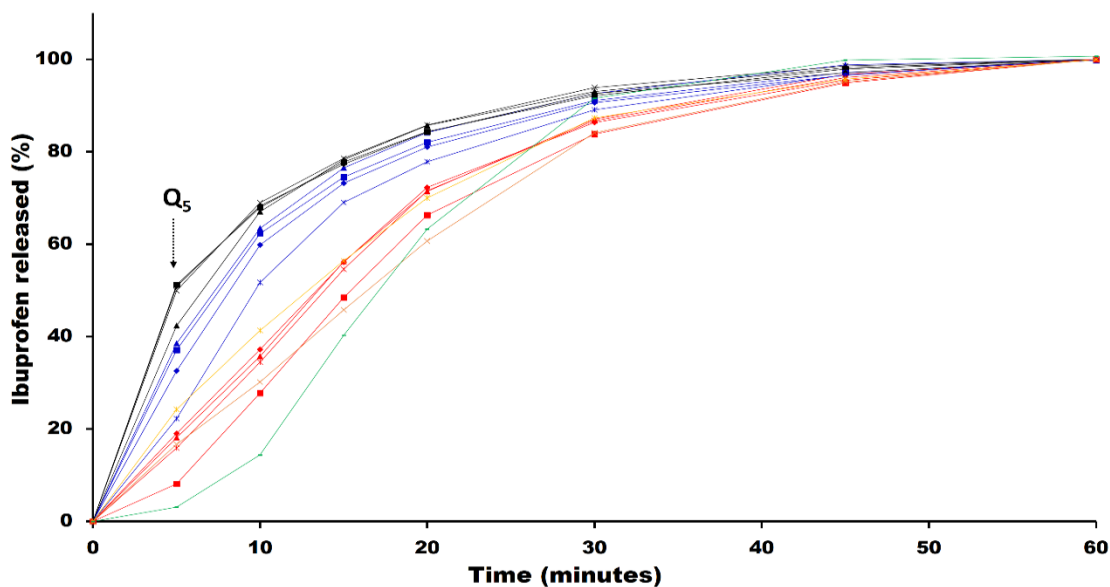


Figure 5. In vitro dissolution curves of the 200 mg ibuprofen tablets. Key: triangle- G2 (50-55 kN), square- G3 (55-60 kN), rhombus- G4 (60-65 kN), cross- G5 (65-70 kN), Black colour- low compaction pressure (01), blue colour- medium compaction pressure (02), red colour- medium- high compaction pressure (03), orange colour- high compaction pressure (04), yellow colour- very high compaction pressure (05), green colour- 200 Nurofen®.

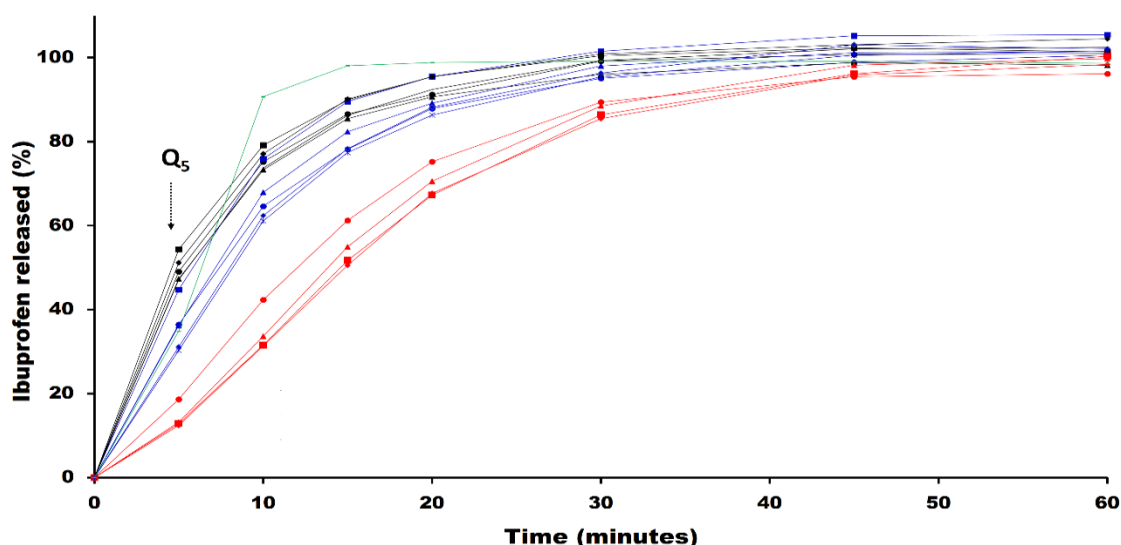


Figure 6. In vitro dissolution curves of the 600 mg ibuprofen tablets. Key: circle- G1 (45-50 kN), triangle- G2 (50-55 kN), square- G3 (55-60 kN), rhombus- G4 (60-65 kN), cross- G5 (65-70 kN), Black colour- low compaction pressure (01), blue colour- medium compaction pressure (02), red colour- high compaction pressure (03), green colour- 600 Neobrufen®.

The PCA correlation loading plot showed that the compaction pressure was directly related to disintegration time, tensile strength and hardness and inversely related to Q_5 and Hg porosity. The opposite correlations were observed for the roller force (granulation force) applied (Fig. 7), as it was directly related to Q_5 and Hg porosity and inversely related to disintegration time, tensile strength and hardness.

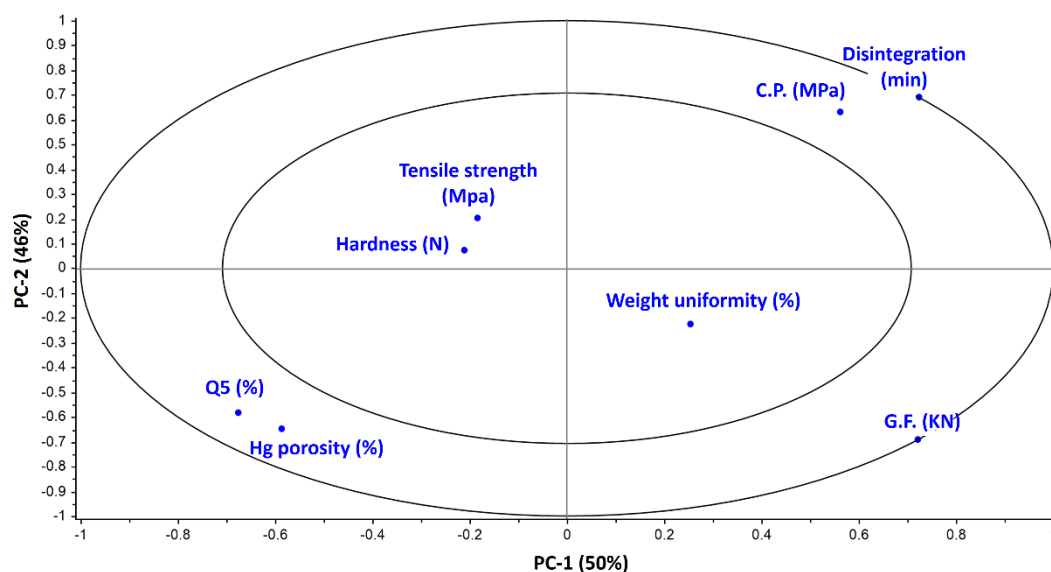


Figure 7. Correlation loadings from PCA for CPPs (granulation force and compaction pressure) and CQA descriptors (weight variation, Hg porosity, tensile strength, hardness, disintegration time and percentage dissolved at 5 min) of ibuprofen tablets with high drug loading.

The t-value from MLR models showed the impact of the roller force, compaction pressure and dose strength on each of the CQAs (Fig. 8). Overall, weight variation was poorly correlated with the CPPs. A positive weak correlation (p -value < 0.2) was only found with the roller force applied during the dry granulation process. This suggests that when higher forces were used in the granulation process, a higher variability in tablet weight was found. The effect of roller force on other variables was negligible compared to the dose strength and the compaction pressure.

The dose strength had a significant direct impact (p -value < 0.001) on tensile strength and hardness. Hence, 600 mg tablets exhibited greater tensile strength and hardness compared to those tablets containing 200 mg of ibuprofen. The compaction pressure elicited a larger effect on the Hg porosity, the disintegration time and the dissolution. Also, it affected the tensile strength and hardness, but to a lesser extent than the dose strength.

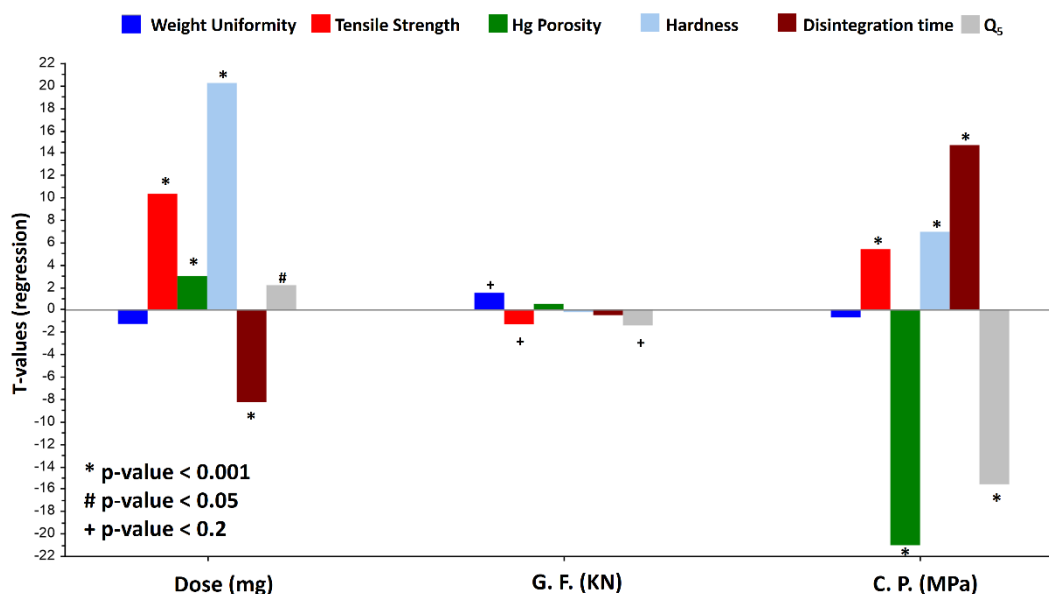


Figure 8. t-values from MLR analysis of dose strength, roller force (granulation force, G.F.) and compaction pressure (C.P.).

Amongst all the regression models constructed (MLR, PCR and PLSR), MLR showed the best correlation between CPPs and CQAs and the highest prediction accuracy, with the lowest deviation from the experimental values (Table 3). A good correlation between calibration and validation batches was observed for all the parameters, except for weight variation. MLR models for Hg porosity, hardness, disintegration and Q₅ with a slope above 0.9 ($R^2 > 0.9$) were developed from dose strength, roller force and compaction pressure (Fig 9 and 10). Models with low RMSE and intercept (offset) values were developed for Hg porosity and disintegration, while larger RMSE values were associated with hardness and Q₅. The prediction of weight variation was very poor for calibration and validation batches.

Table 3. Comparison of the different regression models created to predict the CQAs of high ibuprofen loaded tablets. Code: 2G203, dose strength of 200 mg, low roller force (55 kN) and high compaction pressure (117.9 MPa); 6G501, dose strength of 600 mg, high roller force (70 kN) and low compaction pressure (53.05 MPa). Key: Q₅, the amount of ibuprofen (% of theoretical dose) released during the first 5 minutes; ρ_t , tensile strength.

Sample	CQA	MLR		PCR		PLSR	
		Predicted value	Deviation	Predicted value	Deviation	Predicted value	Deviation
2G203	Weight variation (%)	1.34	0.42	1.53	0.41	1.53	0.41
	ρ_t (MPa)	6.96	0.58	6.18	0.89	6.15	0.88
	Hg Porosity (%)	6.87	0.44	8.82	1.94	8.74	1.90
	Hardness (N)	88.73	9.86	74.51	17.74	73.50	17.52
	Disintegration time (min)	19.58	2.12	13.02	6.79	13.34	6.52
	Q₅ (%)	17.42	5.13	32.18	17.23	31.58	16.91
6G501	Weight variation (%)	1.51	0.42	1.27	0.45	1.26	0.46
	ρ_t (MPa)	7.63	0.58	8.55	1.00	8.59	0.99
	Hg Porosity (%)	11.04	0.44	8.85	2.17	8.92	2.14
	Hardness (N)	134.30	10.01	150.39	19.79	151.69	19.67
	Disintegration time (min)	0.68	2.15	8.11	7.57	7.81	7.33
	Q₅ (%)	49.36	5.21	33.08	19.22	33.57	18.98

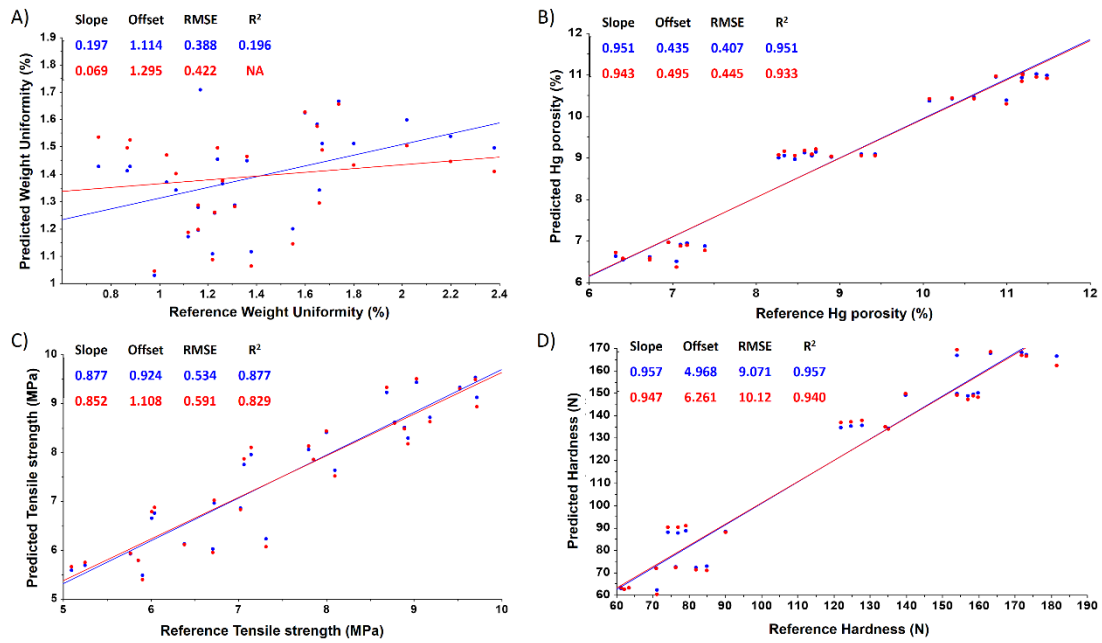


Figure 9. MLR models and fitting parameters for calibration and validation data for: A) Weight variation; B) Hg porosity; C) Tensile strength and D) Hardness. Blue and red circle markers are for MLR models calibration and validation data respectively. RMSE, root mean square error.

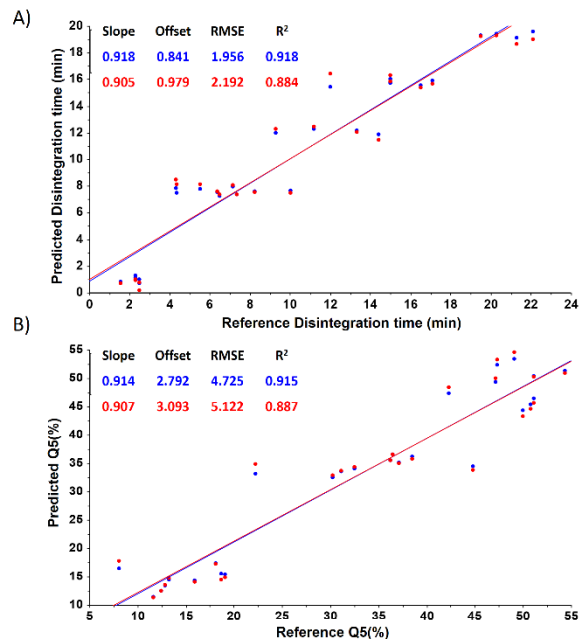


Figure 10. MLR models and fitting parameters for calibration and validation data for: A) Disintegration time and B) Q5. Blue and red circle markers are for MLR models calibration and validation data respectively. RMSE, root mean square error.

From a previously published report, the average weight of fourteen commercially available marketed ibuprofen tablets in 2015 was 836 ± 104 mg, with all comprising a 600 mg dose strength (Alonso et al., 2018). Bearing in mind the low cost of generic ibuprofen, the lower the number of excipients, the greater the economic benefit for industrial companies. The minimum amount of excipients found in marketed tablets that complied with pharmacopeial requirements was 18.47% (736 mg total weight) (Alonso et al., 2018). To the best of our knowledge, the current study is the first report in which ibuprofen tablets containing one third of the usual excipient content (i.e. 6.4%) have been successfully manufactured using industrial processes such as dry granulation.

The results illustrated in this study demonstrate that roller force and compaction pressure are key CPPs required to optimise a dry granulation process followed by tableting in order to obtain tablets with properties that directly influence performance in downstream operations and CQAs of the final product. It would appear from our study that changes in the compaction pressure in the tablet press had a greater impact on the CQAs compared to different roller forces in the roller compactor. As has been reported by other authors (Patel et al., 2008), no significant differences were observed when comparing tablet tensile strengths for different compression pressures of roller compacted granules. This finding may be the result of only assessing tablet characteristics after the second compaction (i.e. the rotary tableting) step. However, it is probable that this lack of correlation with the roller pressure applied can be attributed to insufficient densification at the low forces applied compared to those employed during tableting, which does not result in sufficient deformation and interparticulate bond formation (Patel et al., 2008).

Farber et al. (Farber et al., 2008) suggested a unified compaction curve model for tensile strength of tablets made by roller compaction, assuming that compaction is cumulative during roller compaction and tableting and thus, tablets obtained from roller compacted granules are weaker. Compaction during roller compaction follows the

uncompacted blend curve to the point corresponding to the tensile strength of the ribbon or granule. In a second step, tableting occurs, transforming the roller-compacted granules into a tablet. This stage starts at the endpoint of the roller-compaction step and continues to follow the original compaction curve of the uncompacted blend. Thus, when plotting tablet tensile strength versus compaction pressure, only the second portion of the curve is visualised (Fig 11). We are assuming that compaction of the roller-compacted granules to form tablets is similar to compaction of the primary particles, at least at compaction pressures above the roller compaction pressures. This implies that the magnitude of deformation during compression is controlled only by the applied pressure, and hence, primary particles deform plastically and irreversibly. However, there are other effects that are not taken into account during the process, such as the rearrangement or elastic recovery, and the impact of granule morphology and packing may have a significant influence on the final CQAs (Farber et al., 2008).

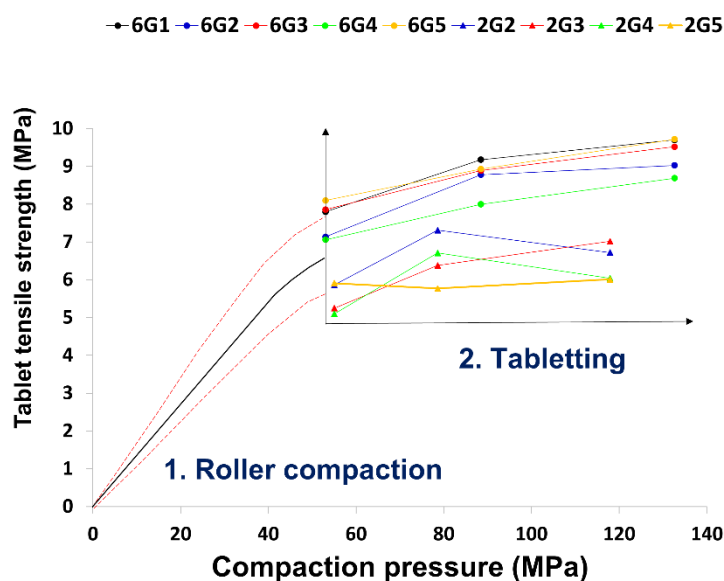


Figure 11. Unified compaction curves showing the relationship between tensile strength and compaction pressure of different batches containing 200 (triangle) and 600 (circle) mg of ibuprofen. The codes G1 to G5 refer to granulates obtained at the following compactor roller forces: G1 45-50 kN, G2 50-55 kN, G3 55-60 kN, G4 60-65 kN and G5 65-70 kN

The compactability index was calculated from the slope of the tensile strength versus the compaction pressure (Hein et al., 2008). The compactability index was 2-fold greater for 600 mg ibuprofen tablets compared to the 200 mg dose strength, indicating a reduction in tablet ability in the latter dose. Pharmaceutical granules obtained by roller compaction often show a significant reduction in drug dissolution rate and loss of tablet ability in terms of reduction in tensile strength, which is necessary to control in order to comply with pharmacopeial specifications (Souihi et al., 2013). Observed reduction in tablet ability may be explained by the granule size enlargement theory (Ennis, 2010), considering that larger particles tend to pack less efficiently for materials that do not undergo extensive fragmentation, such as ibuprofen crystals that are more plastic than brittle (Nokhodich et al., 1995). The number of available contact points per unit area between the particles is higher for smaller sized particles. There is a trend in the particle size distribution data of granules obtained by roller compaction, with a result that, the higher the pressure, the lower the fraction of fines that can act as contact points between particles and hence, there is a reduced effective bonding area that results in a lower tablet tensile strength (Patel et al., 2008). Granules obtained from relatively lower pressure show greater fragmentation propensity than higher pressure roller compacted granules. This phenomenon, along with the granule size, enhances the formation of true contacts and therefore, bond formation. In this work, we have demonstrated that ibuprofen tablets with suitable tensile strength can be obtained by a combination of low to middle roller pressure (resulting in lower granule sizes $\leq 250 \mu\text{m}$) followed by higher compaction pressure to ensure high bonding propensity between particles. Keeping in mind the unified compaction model, if the maximum deformation is achieved during the roller compaction process, the risk of manufacturing brittle tablets with limited tensile strength is augmented. It was actually more challenging to manufacture 200 mg tablets with good tensile strength, compared to the 600 mg tablets, as in the case of the latter there are three times more granules for contact points and consolidated bond formation.

The MLR models have been shown to be useful predictor tools of the CQAs of industrial tablet manufacturing involving roller compaction and tableting. Compared to classical statistical analysis consisting of two-by-two comparisons using Student t-tests (Tables S2 and S3, Supplementary material), MVA has demonstrated a superior

performance in identifying the optimal design space and understanding the key CPPs that need rigorous control during manufacturing in order to obtain pharmaceutical solid dosage forms that comply with pharmacopeial requirements. On one hand, minimization of the risk of failure during formulation, as well the use of minimal amounts of excipient, is of particular importance to pharmaceutical companies that produce generic medicines, in order to keep overall manufacturing costs as low as possible and ensure economic benefits. On the other hand, the development of accurate MLR models facilitates the implementation of real-time process monitoring using in-line process analytical tools (PAT), enabling improved process control and facilitating the production of high-quality pharmaceutical medicines. Modern rotary tablet presses are capable of accepting or rejecting individual tablets based on the measured compression force. The compression force during tableting is a CPP in the weight uniformity of tablets (Manley et al., 2019). In the case of ibuprofen, apart from weight uniformity, it is also important to ensure a fast dissolution rate in order to meet the specification criteria. In this work, the developed MLR models based on compression force could be easily implemented as in-line PAT to predict tablet disintegration and dissolution behavior necessary to comply with the pharmacopeial requirements. Apart from tablet weight, in future experiments, the incorporation of other PAT in-line tools such as NIR and particle size analyzer's would be of great assistance to correlate the density and particle size of the compacted granules prior to tableting (McAuliffe et al., 2015).

4. Conclusions

Ibuprofen tablets with high drug loading (<7% excipients) that complied with pharmacopoeial specifications for weight uniformity, disintegration and dissolution, were successfully prepared by roller compaction follow by tableting of granules in a rotary tablet press. From a QbD perspective, the DoE is a powerful tool to investigate and understand the effect of key CPPs on the CQAs of ibuprofen tablets and to establish a design of space with low risk. MLR models showed a good correlation of tablet properties with CPPs, leading to highly predictive models, which could be implemented

as a strategy to ensure the final product quality, and to minimize the risk of batch failure during continuous manufacturing.

Declaration of interest

None.

Credit authorship contribution statement

Conceptualization, D.R.S., Z.A.W., A.M.H. and J.J.T.; methodology, A.M., E.M., L.C., Z.A.W.; validation, A.M., N.D., A.G. and J.J.T.; formal analysis, D.R.S., A.M.H. and J.J.T.; investigation, A.M., N.D. and A.G.; resources, D.R.S. and J.J.T.; data curation, D.R.S. and J.J.T.; writing—original draft preparation, D.R.S. and J.J.T.; writing—review and editing, D.R.S., A.M.H. and J.J.T.; visualization, D.R.S.; supervision, project administration and funding acquisition, D.R.S. and J.J.T.

Acknowledgements

We would like to thank Industrial Farmaceutica Cantabria (Torrejón, Spain) for their support and assistance to perform this work. This study was partially supported by the Complutense University of Madrid and a Science Foundation Ireland grant co-funded under the European Regional Development Fund (SFI/12/RC/2275) provided to Prof. A. M. Healy.

References

- Alonso, T.R., Gagol, A., Scherer, M., Matji, A., Torrado-Santiago, S., Serrano, D.R., García-Arieta, A., Torrado, J.J., 2018. A multivariate investigation into the relationship between pharmaceutical characteristics and patient preferences of bioequivalent ibuprofen tablets. *Patient Prefer. Adher.* 12, 1927-1935.
- Anovitz, L.M., Cole, D.R., 2015. Characterization and analysis of porosity and pre structures. *Rev. Mineral. Geochem.* 80, 61-164.
- Cespi, M., Perinelli, D.R., Casettari, L., Bonacucina, G., Caporicci, G., Rendina, F., Palmieri, G.F., 2014. Use of in-die powder densification parameters in the

implementation of process analytical technologies for tablet production on industrial scale. *Int. J. Pharm.* 477, 140-147.

Dhumal, R.S., L., K.A., York, P., Coates, P.D., Paradkar, A., 2010. Cocrystallization and simultaneous agglomeration using hot melt extrusion. *Pharm. Res.* 27, 2725-2733.

EF, European Pharmacopeia, 9th Edition. Retrieved the 28 June 2018 from: <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph-eur-9th-edition>.

Elkhider, N., Chan, K.L., Kazarian, S.G., 2007. Effect of moisture and pressure on tablet compaction studied with FTIR spectroscopic imaging. *J. Pharm. Sci.* 96, 351-360.

Ennis, B.J., 2010. Theory of granulation: an engineering perspective, in: Parikh, D.M. (Ed.), *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*. CRC Press, pp. 6-59.

Farber, L., Hapgood, K.P., Michaels, J.N., Fu, X.Y., Meyer, R., Johnson, M.A., Li, F., 2008. Unified compaction curve model for tensile strength of tablets made by roller compaction and direct compression. *Int. J. Pharm.* 346, 17-24.

Farhane, Z., Bonnier, F., Byrne, H.J., 2018. An in vitro study of the interaction of the chemotherapeutic drug Actinomycin D with lung cancer cell lines using Raman micro-spectroscopy. *J. Biophotonics* 11.

Gandhi, P., Patil, S., Aher, S., Paradkar, A., 2016. Ultrasound-assisted preparation of novel ibuprofen-loaded excipient with improved compression and dissolution properties. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 42, 1553-1563.

Gryczke, A., Schminke, S., Maniruzzaman, M., Beck, J., Douroumis, D., 2011. Development and evaluation of orally disintegrating tablets (ODTs) containing Ibuprofen granules prepared by hot melt extrusion. *Colloid Surface B* 86, 275-284.

Heckel, R.W., 1961a. An analysis of powder compaction phenomena. *Trans. Metall. Soc. AIME* 221, 1001-1008.

Heckel, R.W., 1961b. Density-pressure relationships in powder compaction. *Trans. Metall. Soc. AIME* 221, 671-675.

Hein, S., Picker-Freyer, K.M., Langridge, J., 2008. Simulation of roller compaction with subsequent tableting and characterization of lactose and microcrystalline cellulose. *Pharm. Dev. Technol.* 13, 523-532.

Kleinebudde, P., 2004. Roll compaction/dry granulation: pharmaceutical applications. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 58, 317-326.

Li, F., Chern, R., 2006. Understanding Critical Parameters in Roller Compaction Process and Development of a Novel Scaling Method. Retrieved the 26 June from: <https://www.aiche.org/conferences/aiche-spring-meeting-and-global-congress-on-process-safety/2006/proceeding/paper/203c-understanding-critical-parameters-roller-compaction-process-and-development-novel-scaling>. AIChE Spring Meeting and Global Congress on Process Safety.

Liu, L.X., Marziano, I., Bentham, A.C., Litster, J.D., White, E.T., Howes, T., 2008. Effect of particle properties on the flowability of ibuprofen powders. *Int. J. Pharm.* 362, 109-117.

Manley, L., Hilden, J., Valero, P., Kramer, T., 2019. Tablet Compression Force as a Process Analytical Technology (PAT): 100% Inspection and Control of Tablet Weight Uniformity. *J. Pharm. Sci.* 108, 485-493.

Matji, A., Carvajal, L., Conde, F., Peña, M.A., Donato, N., Serrano, D.R., Torrado, J.J., 2017. Effect of the characteristics of raw material ibuprofen on roller compaction and dissolution. *J. Drug Deliv. Sci. Tec.* 42, 237-244.

McAuliffe, M.A.P., O'Mahony, G.E., Blackshields, C.A., Collins, J.A., Egan, D.P., Kiernan, L., O'Neill, E., Lenihan, S., Walker, M., Crean, A.M., 2015. The Use of PAT and Off-line Methods for Monitoring of Roller Compacted Ribbon and Granule Properties with a View to Continuous Processing. *Org. Process Res. Dev.* 19, 158-166.

Mohammed, A.Q., Sunkari, P.K., Sirinivas, P., Roy, A.K., 2015. Quality by Design in Action 1: Controlling Critical Quality Attributes of an Active Pharmaceutical Ingredient. *Org. Process Res. Dev.* 19, 1634-1644.

- Moore, R.A., Wiffen, P.J., Derry, S., Maguire, T., Roy, Y.M., Tyrrell, L., 2015. Non-prescription (OTC) oral analgesics for acute pain - an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD010794 (doi: 10.1002/14651858.CD010794.pub2).
- Murray, M., Laohavichien, A., Habib, W., Sakr, A., 1998. Effect of process variables on roller-compacted ibuprofen tablets. *Pharm. Ind.* 60, 257-262.
- MVA, 2019. MVA methodology. Retrieved the 4 March 2019 from: http://www.camo.com/helpdocs/The_Unscrambler_Method_References.pdf.
- Nokhodich, A., Rubinstein, M.H., Larhrib, A., Guyit, J.C., 1995. The effect of moistures content on the energies involved in the compaction of ibuprofen. *Int. J. Pharm.* 120, 13-20.
- Patel, S., Kaushal, A.M., Bansal, A.K., 2008. Compaction behaviour of roller compacted ibuprofen. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 69, 743-749.
- Peter, S., Lammens, R.F., Steffens, K.J., 2010. Roller compaction/dry granulation: use of the thin layer model for predicting densities and forces during roller compaction. *Powder Technol.* 199, 165-175.
- Qu, L., Stewart, P.J., Hapgood, K.P., Lakio, S., Morton, D.A.V., Zhou, Q.T., 2017. Single-step Coprocessing of Cohesive Powder via Mechanical Dry Coating for Direct Tablet Compression. *J. Pharm. Sci.* 106, 159-167.
- Rasenack, N., Muller, B.W., 2002. Crystal habit and tableting behaviour. *Int. J. Pharm.* 244, 45-57.
- Roberts, M., Ford, J.L., MacLeod, G.S., Fell, J.T., Smith, G.W., Rowe, P.H., 2003. Effects of surface roughness and chrome plating of punch tips on the sticking tendencies of model ibuprofen formulations. *J. Pharm. Pharmacol.* 55, 1223-1228.
- Shen, S.C., Ng, W.K., Chia, L., Hu, J., Tan, R.B., 2011. Physical state and dissolution of ibuprofen formulated by co-spray drying with mesoporous silica: effect of pore and particle size. *Int. J. Pharm.* 410, 188-195.

- Shlieout, G., Lammens, R.F., Kleinebudde, P., 2000. Dry granulation with a roller compactor. Part I: The functional units and operation modes. *Pharm. Tech. Eur.* 12, 24-35.
- Souihi, N., Josefson, M., Tajarobi, P., Gururajan, B., Trygg, J., 2013. Design Space Estimation of the Roller Compaction Process. *Ind. Eng. Chem. Res.* 52, 12408-12419.
- Sun, C.C., Kleinebudde, P., 2016. Mini review: Mechanisms to the loss of tabletability by dry granulation. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 106, 9-14.
- Tarlier, N., Soulairol, I., Bataille, B., Baylac, G., Ravel, P., Nofrerias, I., Lefevre, P., Sharkawi, T., 2015. Compaction behaviour and deformation mechanism of directly compressible textured mannitol in a rotary tablet press simulator. *Int. J. Pharm.* 495, 410-419.
- Teng, Y., Qiu, Z., Wen, H., 2009. Systematical approach of formulation and process development using roller compaction. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 73, 219-229.
- USP, United States Pharmacopeia (USP38- NF 3). <711> Dissolution Chapter. Retrieved the 30 June 2018 from: <https://www.uspnf.com/official-text/proposal-statuscommentary/usp-38-nf-33>.
- van den Ban, S., Goodwin, D.J., 2017. The Impact of Granule Density on Tabletting and Pharmaceutical Product Performance. *Pharm Res* 34, 1002-1011.
- Walsh, D., Serrano, D.R., Worku, Z.A., Madi, A.M., O'Connell, P., Healy, A.M., 2018. Engineering of pharmaceutical cocrystals in an excipient matrix: spray drying versus hot melt extrusion. *Int. J. Pharm.* 551, 241-256.
- Worku, Z.A., Kumar, D., Gomes, J.V., He, Y., Glennon, B., Ramisetty, K.A., Rasmuson, A.C., O'Connell, P., Gallagher, K.H., Woods, T., Shastri, N.R., Healy, A.M., 2017. Modelling and understanding powder flow properties and compactability of selected active pharmaceutical ingredients, excipients and physical mixtures from critical material properties. *Int. J. Pharm.* 531, 191-204.

Supplementary data**Predicting the critical quality attributes of ibuprofen tablets via modelling of process parameters during roller compaction and tableting**

Antonio Matji^a, Nicoletta Donato^a, Adrianna Gagol^a, Enrique Morales^b, Luis Carvajal^a, Dolores R. Serrano^{c,a,*}, Zelalem A. Worku^d, Anne Marie Healy^d, Juan Jose Torrado^{a,*}

^a Department of Pharmaceutics and Food Technology, Complutense University of Madrid, Ramón y Cajal square, 28040, Madrid, Spain

^b Instituto de Ciencia y Tecnología de Polímeros. Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Juan de la Cierva 3, 28006, Madrid, Spain

^c University Institute of Industrial Pharmacy, Complutense University, 28040, Madrid, Spain

^d Synthesis and Solid-State Pharmaceutical Centre, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Trinity College Dublin, Dublin 2, Ireland.

* Corresponding authors:

Department of Pharmaceutics and Food Technology, Complutense University of Madrid, Ramón y Cajal square, 28040, Madrid, Spain Email address: torrado1@ucm.es and drserran@ucm.es

Tel: +34 91 394 1620

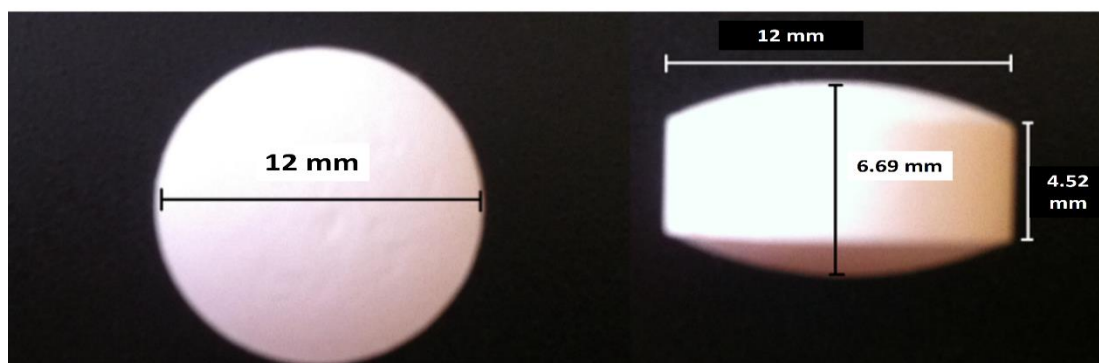


Figure S1. Aspect and dimensions of a typical tablet of 600 mg ibuprofen G5-02 batch.

Table S1. Model generation and predicted equations obtained from the DoE for both 200 and 600 mg tablets. Key: 2FI, two factor interaction.

Dose strength (mg)	Model (p-value)	Predicted equation in terms of actual factors
200	2FI (p=0.146) R ² = 0.386	Weight uniformity = +7.76989 -0.0939 GF -0.1005 CP + 0.0015 GF CP
	Linear (p=0.03) R ² = 0.503	Tensile strength = +8.20460 -0.0508 GF + 0.0138 CP
	Linear (p<0.001) R ² = 0.933	Hg porosity = +13.20614 -4.69 x 10 ⁻⁴ GF- 0.051936 CP
	Linear (p= 0.019) R ² = 0.545	Hardness = +70.13239 -0.26414 GF + 0.25343 CP
	Linear (p<0.001) R ² = 0.943	Disintegration = -4.92313 – 0.018293 GF + 0.22705 CP
	Linear (p<0.001) R ² = 0.886	Q₅ = +85.94 – 0.13879 GF – 0.59264 CP
600	2FI (p= 0.450) R ² =0.244	Weight uniformity = -1.6106 + 0.0496 GF + 0.0221 CP – 0.00038 GF CP
	Quadratic (p= 0.0327) R ² =0.945	Tensile strength = +13.274 – 0.313 GF -0.086 CP -1.56 x 10 ⁻⁴ GF CP -2.74 x 10 ⁻³ GF ² -2.806 x 10 ⁻⁴ CP ²
	Quadratic (p= 0.0766) R ² =0.989	Hg porosity = +9.627– 0.173 GF -0.074 CP -5.21 x 10 ⁻⁴ GF CP -1.021 x 10 ⁻³ GF ² +2.547 x 10 ⁻⁴ CP ²
	Quadratic (p= 0.0234) R ² =0.971	Hardness = +130.962– 2.473 GF +1.511 CP +2.097 x 10 ⁻³ GF CP -0.021 x 10 ⁻³ GF ² -5.756 x 10 ⁻³ CP ²
	Quadratic (p= 0.0411) R ² =0.980	Disintegration = -34.767+ 1.035 GF +0.085 CP +2.188 x 10 ⁻³ GF CP -7.05 x 10 ⁻³ GF ² + 1.071 x 10 ⁻³ CP ²
	Quadratic (p= 0.0300) R ² =0.964	Q₅ = +129.953 + 6.059 GF +0.376 CP -3.111 x 10 ⁻³ GF CP -0.05 GF ² -3.516 x 10 ⁻³ CP ²

Table S2. Results of paired Student t-test for the different variables compared for the 200 mg ibuprofen 9 mm tablets. Code: C.P. is Compression Pressure (MPa), ρ_t is tensile strength and Q_5 is the percentage of ibuprofen dissolved at 5 minutes.

	C. P. (MPa)	Weight variation (%)	True Porosity (%)	ρ_t (Mpa)	Hg Porosity (%)	Hardness (N)	Disintegration time (min)	Q_5 (%)
C. P. (MPa)	x	x	x	X	x	x	x	x
Weight variation	1.31639E-06	x	x	X	x	x	x	x
True porosity	1.18001E-06	1.37919E-06	x	X	x	x	x	x
ρ_t	2.16737E-06	1.74119E-10	5.75141E-14	X	x	x	x	x
Hg Porosity	1.13557E-06	6.00822E-08	5.77799E-12	2.34305E-14	x	x	x	x
Hardness	0.051207254	2.29863E-13	1.51196E-13	1.84743E-13	1.46135E-13	x	x	x
Disintegration	8.90812E-07	2.01569E-05	9.30907E-06	0.000741895	7.2763E-06	8.61797E-14	x	x
Q5	0.000500274	4.90572E-06	3.43132E-06	3.92156E-05	2.93144E-06	3.3041E-06	0.01930006	x

Table S3. Results of paired t-Student test for the different variables compared for the 600 mg ibuprofen tablets. Code: C.P. is Compression Pressure, ρ_t is tensile strength and Q_5 is the percentage of ibuprofen dissolved at 5 minutes.

	C. P. (MPa)	Weight variation (%)	True porosity (%)	ρ_t (MPa)	Hg Porosity (%)	Hardness (N)	Disintegration time (min)	Q_5 (%)
C. P. (MPa)	x	x	x	X	x	x	x	x
Weight variation	6.13736E-08	x	x	X	x	x	x	x
True porosity	0.001548789	2.81344E-16	x	X	x	x	x	x
ρ_t	1.31739E-07	2.36905E-14	5.5489E-15	X	x	x	x	x
Hg Porosity	3.52291E-07	4.14527E-10	2.29308E-15	0.675782591	x	x	x	x
Hardness	8.68354E-09	2.93934E-14	5.72797E-11	3.05966E-14	2.05474E-13	x	x	x
Disintegration	1.76838E-08	0.000420258	1.16169E-12	0.725027045	0.698218251	1.9686E-15	x	x
Q5	0.000422486	1.81933E-06	4.35159E-05	4.86763E-05	9.68042E-06	1.58874E-09	0.00044789	x

7. CAPÍTULO V

*Ensayo de bioequivalencia de comprimidos
obtenidos por compactación por rodillo*

Original Article**Effect of enantiomers on the bioequivalence of a new ibuprofen 600 mg tablet formulation obtained by roller compaction**

Antonio Matji^a, Emilio Vargas^b, Luis Carvajal^a, Ana Isabel Terleira^b, Antonio Portolés^b, Alfredo Garcia-Arieta^{c,e}, Juan J. Torrado^{a,d,*}, Dolores R. Serrano^{a,*}

^a Department of Pharmaceutics and Food Technology, Complutense University of Madrid, Plaza Ramón y Cajal, 28040, Madrid, Spain.

^b Clinical Pharmacology Service, Hospital Clínico San Carlos/ Pharmacology Department, Complutense University of Madrid/ IdISSC, c/ Profesor Martín Lagos sn, 28040, Madrid, Spain.

^c División of Pharmacology and Clinical Evaluation, Department of Human Use Medicines, Spanish Agency for Medicines and Health Care Products, Campezo 1. Edificio 8, Madrid, Spain

^d University Institute of Industrial Pharmacy, Complutense University, 28040, Madrid, Spain

^e This manuscript represents the personal opinion of the author and it does not necessarily represent the views or policy of the Spanish Agency for Medicines and Health Care Products, the Pharmacokinetic Working Party or the European Medicines Agency.

***Corresponding authors:** Department of Pharmaceutics and Food Technology, Complutense University of Madrid, Plaza Ramón y Cajal, 28040, Madrid, Spain. Tel.: +34 913941620; fax: + 34 913941736.

E-mail address: drserran@ucm.es (D.R.S.) and torrado1@ucm.es (J.J.T.)

Abstract

The bioequivalence of a new ibuprofen 600 mg film-coated tablet obtained by roller compaction was studied in a crossover study on 22 healthy volunteers. Bioequivalence was analyzed based on: i) the sum of both enantiomers (achiral assay), ii) the S-enantiomer and iii) the R-enantiomer. Bioequivalence was concluded for AUC and C_{\max} since the 90% confidence interval for the ratio test / reference of the log transformed data of AUC and C_{\max} was within the 80 – 125% acceptance range. However, it is not possible to ensure if bioequivalence was concluded for t_{\max} as regulators have not defined the acceptance range for the difference between medians of t_{\max} in cases when this parameter is clinically significant. In this case, it is possible to conclude bioequivalence based on S-ibuprofen, though it might be questioned if the decision is based on R-ibuprofen or the achiral method as the criterion to define the acceptance range for t_{\max} has not been defined in the current guidelines.

Key words: ibuprofen, bioequivalence, enantiomer, chiral, roller compaction, generic, guidelines.

1. Introduction

Ibuprofen bioequivalence studies have been reported based on chiral or achiral methods (Cox et al., 1988). S-enantiomer of ibuprofen is the active form (eutomer) of ibuprofen and due to the bioconversion of R-ibuprofen (distomer), the eutomer is usually the predominant form after oral administration of racemic ibuprofen. This bioconversion can take place both at presystemic and systemic level. The presystemic bioconversion has been related to the absorption rate. Formulations with larger t_{max} are associated with higher S:R ratios (Jamali et al., 1988; 1992; Ding et al., 2007; Ferrero-Cafiero et al., 2015).

According to the guideline on the investigation of bioequivalence of the European Union (Committee for Human Medicinal Products, 2010), bioequivalence should be based on data corresponding to the active enantiomer in those cases where the ratio between enantiomers changes with the rate of absorption and the pharmacodynamic and pharmacokinetics properties of the enantiomers differ. In contrast, in the United States bioequivalence is only based on chiral method if the exposure of the active enantiomer is the minor one (U.S. Department of Health and Human Services, 2013). This implies that for ibuprofen, chiral methods are not usually required in the United States (U.S. Department of Health and Human Services, 2010). In the European Union, the guideline on the investigation of bioequivalence has been interpreted recently for the specific case of ibuprofen (Committee of Human Medicinal Products, 2018). Nowadays, chiral bioanalytical methods are not required for ibuprofen, although chiral methods have been recommended in last years (García-Arieta et al., 2005; García-Arieta, 2012; Torrado et al., 2010).

Roller compaction is a dry granulation process that has shown to be a suitable technique to manufacture ibuprofen tablets (Murray et al., 1998; Cespi et al., 2014). The main advantages of this technique in comparison to conventional wet granulation are the reduction in energy, time and number of excipients required. However, loss of compactability and a delay in the dissolution rate of the tablets are important disadvantages related to roller compaction processes (Teng et al., 2009; Sun and Kleinebudde, 2016). The development of a novel ibuprofen tablet manufactured using roller compaction has been previously described (Matji et al., 2017). The main aim of this work is to study the bioequivalence of this novel ibuprofen tablet formulation obtained by roller compaction with the reference Neobrufen[®] product using chiral and non-chiral analytical methods.

2. Investigations, results and discussion

Table 1 shows the *in vitro* mean results of the test and reference formulations. Both tablets had an oblong shape. The most important difference between both ibuprofen formulations was the total content of excipients. Only about 1/3 the number of excipients was required to manufacture 600 mg ibuprofen tablets by roller compaction compared to those obtained by wet granulation (Matji et al., 2017). The lower number of excipients required is interesting from an economical point of view, considering the low economical margin for generic drugs. Even though, the reduction in excipients could compromise the disintegration and release rate of the formulations. Crushing strength of the tablets was adjusted during tableting to obtain a disintegration time and a dissolution rate similar to the reference formulation. The relationship among these three variables: crushing strength, disintegration and release rate, in different marketed ibuprofen formulations have been previously reported (Alonso et al., 2018). Correlation between *in vitro* characteristics of ibuprofen formulations and the bioavailability of those formulations has not been shown, which justifies the requirement of bioavailability studies (Alvarez et al., 2011).

Table 1. Dimensions, mean weight, crushing strength, disintegration and percentage of dose released at 5 minutes of the test and reference ibuprofen formulations.

	Dimensions (mm)	Weight (mg)	Crushing strength (N)	Disintegration (min)	Drug dissolved at 5 min (%)
Test	18.1 x 8.1	654.8	98.4	4.1	38.8
Reference	19.8 x 8.9	790.6	128.4	5.3	67.9

Figure 1 shows the plasma concentration – time curves for the sum of enantiomers, S- and R-ibuprofen. Table 2 shows the pharmacokinetic parameters of the sum of enantiomers and the enantiomers of Test and Reference formulations.

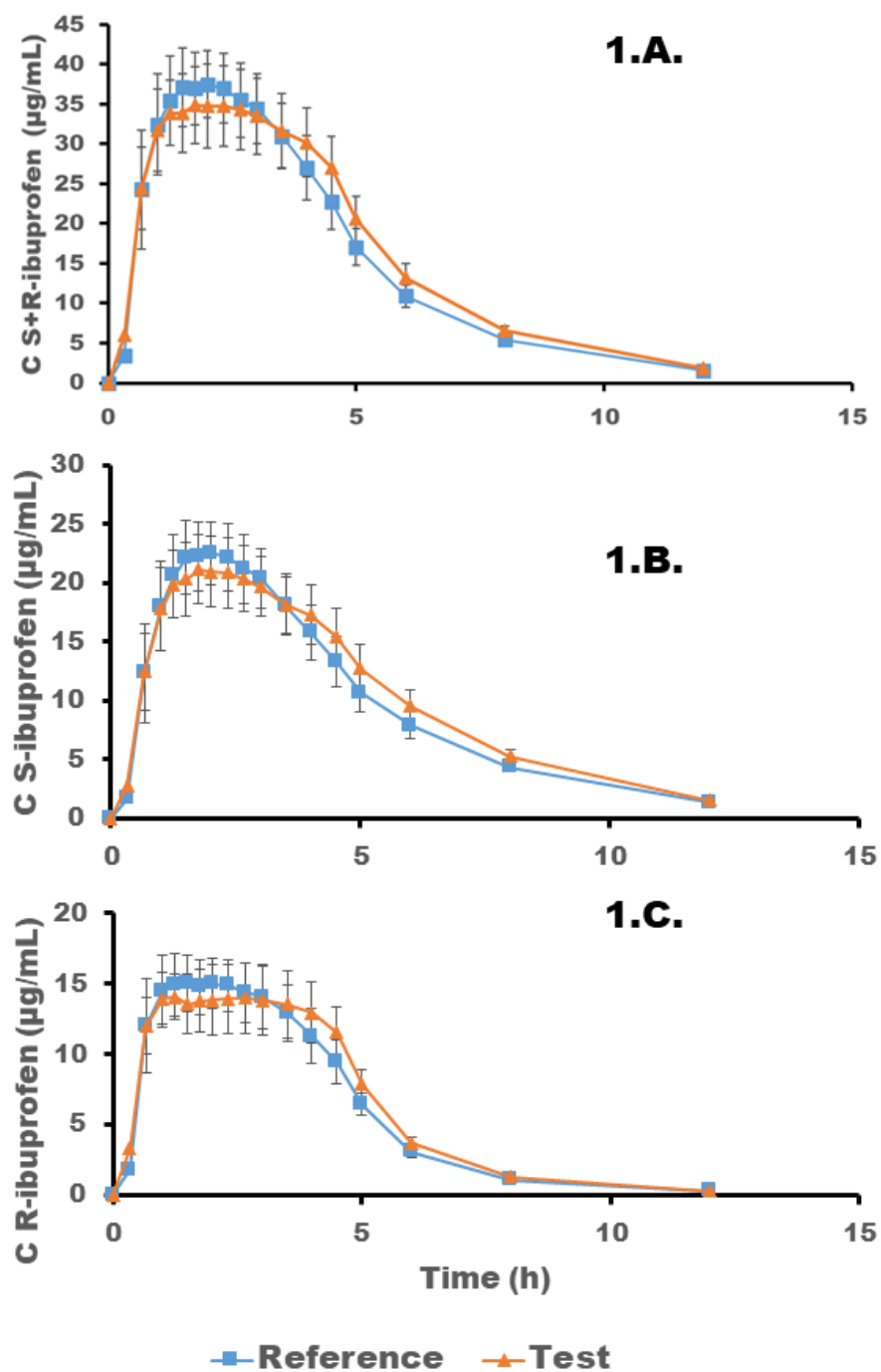


Fig. 1: Mean plasma concentration – time curves (n=22) of S+R-ibuprofen (1.A.), S-enantiomer (1.B.) and R-enantiomer (1.C.) and standard deviation after oral administration of 600 mg ibuprofen tablets.

Table 2. Pharmacokinetic results of the racemic ibuprofen, S and R enantiomers of test and reference formulations.

	Test formulation			Reference formulation		
	Arithmetic mean + SD			Arithmetic mean + SD		
	Median [minimum-maximum]			Median [minimum-maximum]		
	S+R-Ibu	S-Ibu	R-ibu	S+R-Ibu	S-Ibu	R-ibu
AUC _{0-t} (µg h/mL)	195.2±45.8	121.9±31.8	73.3±17.7	184.5±40.6	114.6±29.2	69.9±14.5
AUC _{0-∞} (µg h/mL)	200.9±49.5	127.4±35.9	74.0±18.0	189.3±43.7	119.2±32.3	70.5±14.9
C _{max} (µg /mL)	43.2±9.2	24.8±6.0	18.7±3.9	46.4±8.7	26.2±4.8	20.4±4.4
t _{max} (h)	2 [1-4.5]	2 [1-4.5]	2.2 [0.7-4.5]	1.6 [0.7-3.5]	1.7 [0.7-3.5]	1.5 [0.7-3.5]

Results reported in figure 1 and table 2 show that the results of AUC and C_{max} are similar for both formulations while for the t_{max} value, a faster absorption was observed for the reference formulation. Table 3 shows data corresponding to the bioequivalence study.

Table 3. Bioequivalence results of test and reference formulation.

		Ln [AUC _{0-t}]	Ln [AUC _{0-∞}]	Ln [C _{max}]	t _{max}	
S+R-Ibu	T/R ratio (%)	105.4	105.7	92.4	Median difference T-R (h)	+0.4
	90% CI	101.8-109.2	101.8-109.8	85.4-100.1	Wilcoxon test	S (P=0.08)
S-Ibu	T/R ratio (%)	106.2	106.6	93.2	Median difference T-R (h)	+0.25
	90% CI	102.6-109.9	102.9-110.5	86.2-100.9	Wilcoxon test	NS (P=0.11)
R-Ibu	T/R ratio (%)	104.0	104.1	91.5	Median difference T-R (h)	+0.7
	90% CI	98.1-110.3	98.0-110.6	83.6-100.2	Wilcoxon test	S (P=0.04)

According to table 3, the test formulation is bioequivalent to the reference in terms of AUC and C_{max} based on the achiral assay and for both enantiomers based on the chiral assay. However, it is not clear if comparable t_{max} has been demonstrated (since the medians and the ranges have to be compared without any statistical analysis based on the p-value or the non-parametric 90% confidence interval), because the acceptance range for the difference in median t_{max} values is not defined in the product specific guideline.

In none of these analyses, the median t_{max} is the same, therefore, it is essential to know what difference is considered acceptable by the regulators. This acceptance range may depend on the absolute value of t_{max} in the reference product (e.g. the acceptance

range may be wider when t_{\max} is larger) if the criterion is based on clinical grounds. Alternatively, a PK/PD analysis could be possible. However, we disregard these approaches because generics should not be assessed based on the clinical relevance of the results, but on objective and pre-defined acceptance ranges reflecting the biopharmaceutical quality of the product. Generics can be interchanged with the reference product based on the evidence from a few healthy volunteers only because the study confirms the equivalent biopharmaceutical quality. This is what allows the extrapolation of the study conclusions to all patient population. On the contrary, the lack of clinical relevance cannot be extrapolated from few healthy volunteers to the whole population.

From a “biopharmaceutical quality” point of view, t_{\max} should occur in the same sampling time or in an adjacent one, since the median may differ simply based on a minor imbalance. In this study, the median t_{\max} of the reference was between 1.5 and 1.7 hours in three analyses. As the samples were taken every 15 minutes between 1 and 2 hours after drug administration, differences larger than 15 minutes could be considered unacceptable. In that case, the achiral method and the R-enantiomer would conclude that the test product is not bioequivalent. On the contrary, the S-enantiomer would be able to conclude equivalence since the difference between median t_{\max} values is 0.25 hours (i.e. 15 minutes).

The comparison of median and range of t_{\max} is necessary according to the product specific guideline because the absorption rate is relevant for analgesics since t_{\max} is related to the onset of action. It has been described that a difference larger than 0.5 h was considered unacceptable (Torrado et al. 2010). In that study, the samples were taken every 30 minutes and, therefore, adjacent samples define a 0.5 h acceptance range. However, this criterion based on the time difference between adjacent sampling might not be agreed by regulators. Furthermore, it might affect negatively the frequency of sampling in the study design.

It is important to highlight that a “biopharmaceutical quality” approach would suggest that bioequivalence should not be based simply on the eutomer evaluation, as defined by the European guideline on the investigation of bioequivalence, but on both enantiomers, since the inactive one is not completely inert (Garcia-Arieta et al., 2016).

The product specific guideline has defined that an achiral assay is acceptable without any explanation. In the overview of comments, it is stated that “*it has been agreed that an enantioselective analytical method is not required to demonstrate bioequivalence*”,

but the reasoning has not been included (Committee of Human Medicinal Products, 2018b). In this document, the stakeholders argued that a chiral assay to demonstrate bioequivalence is not necessary because the C_{max} and AUC of the S-enantiomer remain bioequivalent across formulations in some studies. However, that claim is not fully right as the chiral and the achiral analysis concluded on bioequivalence differently in Garcia-Arieta et al., 2016. It was argued that the clinical relevance of the different outcome between chiral and achiral methods is questionable. However, generics are not assessed based on clinical relevance and that would be an unacceptable precedent for other products. It was also argued that García-Arieta et al. 2005 showed that the achiral method provided similar results to those of the chiral method if the absorption rate is similar enough. However, the assumption that the 90% confidence interval with the chiral and the achiral method will provide the same conclusion if the rate of absorption is similar is unjustified because the results can be slightly different (1.84% difference between the point estimates in Garcia-Arieta et al., 2005; 5.84% between the point estimates in Torrado et al. 2010 and 14.97% difference between the point estimates in García Arieta et al., 2016), therefore, a product showing bioequivalence close to the 80.00 – 125.00% boundaries could fail to show bioequivalence with the chiral method. The study reported by García-Arieta et al. 2005 did not fail because the 90% confidence interval of the racemate was centered and far from the boundaries, but the study reported by García – Arieta et al., 2016 provided different conclusions based on the chiral and the achiral method. In addition, it is not known how similar the rate of absorption has to be for not altering the test / reference ratios. It is also unknown if t_{max} is sensitive to detect the difference in the rate of absorption that is able to alter the test/reference ratios, as well as if a difference in t_{max} that is considered clinically irrelevant is large enough to alter the test /reference ratio. Based on these uncertainties, it is understandable that the acceptance range for t_{max} has not been defined in the product specific guideline.

In conclusion, the ibuprofen tablet formulation prepared through roller compaction and with a small amount of excipients (8.37%) can be considered bioequivalent according to the S-enantiomer though not bioequivalent based on the R- enantiomer, but the conclusion cannot be deduced from the non-chiral assay because the criterion to define the acceptance range has not been defined in the current guidelines.

3. Experimental

3.1. Tablet formulations

Two formulations of ibuprofen 600 mg film-coated tablet were tested. The reference formulation was Neobrufen® (Abbott Laboratories, batch 83883PC). The test formulation was produced through roller compaction at Industrial Farmaceutica Cantabria and then tableted at Toll Pharma (batch MC01). Pharmacotechnical characteristics of crushing strength (hardness), disintegration and release were evaluated according to the pharmacopeial methods previously described for the testing of ibuprofen marketed tablets (Alonso et al., 2018).

3.2. Clinical bioequivalence study

The bioequivalence study was carried out at the Clinical Pharmacology Unit of the Hospital Clínico San Carlos (Madrid, Spain). Twenty-two healthy volunteers were recruited for this randomized, open-label, single-dose, 2-treatment, 2-period, 2-sequence cross-over bioequivalence study. It was performed following the updated Declaration of Helsinki, with the Approval of the Ethical Committee for Clinical Research of the Hospital and the Spanish Agency for Medicines and Health Care Products (Eudra CT number 2010-021582-71). Written informed consent was obtained from subjects after explaining the nature and purpose of the study. The subjects were determined to be in good health by physical examination, complete blood count, urinalysis, and serum tests of hepatic and renal function. The volunteers were asked to abstain from taking any drug, including OTC products, for at least 1 week prior to or during the study. After fasting overnight for 8 hours, a dose of 600 mg of ibuprofen was orally administered with 200 mL of water, as either the test Ibuprofen 600 mg film-coated tablet or Neobrufen® 600 mg film-coated tablet. No earlier than 7 days after this first administration, the alternative formulation was given. Blood was withdrawn before dosing and at 0.33, 0.67, 1.00, 1.25, 1.50, 1.75, 2.00, 2.33, 2.67, 3.00, 3.50, 4.00, 4.50, 5.00, 6.00, 8.00, and 12.00 h after drug administration. Blood samples were centrifuged, and the plasma was collected and stored at -20°C until assayed. Ibuprofen was assayed by a HPLC validated bioanalytical method.

3.2. Data analysis

Pharmacokinetic parameters were estimated by noncompartmental treatment. C_{max} and t_{max} were obtained directly from the plasma concentration versus time plot. AUC_{0-12} was calculated by the linear trapezoidal rule. $AUC_{0-\infty}$ was determined as the sum of AUC_{0-12}

and the extrapolated area (C_{12}/k_e). Apparent elimination constant (k_e) was calculated based on linear regression of the time vs. log plasma concentration of the last data points ($n \geq 3$). Bioequivalence of AUC and C_{max} parameters were concluded based on the 90% confidence interval of the ratio of test and reference estimated from logarithmically transformed data with ANOVA for cross-over design taking into account the factors formulation, period, sequence and subjects nested to the sequence. Non-parametric analysis (median differences and Wilcoxon signed-rank test, XLSTAT) was used to compare the results of t_{max} .

Acknowledgements

This work was supported by a grant from the Complutense University and Madrid Community Administration to the research group 910939. We thank Industrial Farmacéutica Cantabria and Toll Pharma companies for their help for the compaction and tableting processes.

Declaration of conflicting interests

The authors declare no conflicts of interest.

References

- Alonso TR, Gagol A, Scherer M, Matji A, Torrado-Santiago S, Serrano DR, García-Arieta A, Torrado JJ (2018) A multivariate investigation into the relationship between pharmaceutical characteristics and patient preferences of bioequivalent ibuprofen tablets. *Patient Prefer Adher* 12: 1927-1935.
- Alvarez C, Nuñez I, Torrado JJ, Gordon J, Potthast H, García-Arieta A (2011) Investigation on the possibility of biowaivers for ibuprofen. *J. Pharm. Sci.* 100: 2343-2349.
- Cespi M, Perinelli DR, Casettari L, Bonacucina G, Caporicci G, Rendina F, Palmieri GF (2014) Use of in-die powder densification parameters in the implementation of process analytical technologies for tablet production on industrial scale. *Int. J. Pharm.* 477: 140-147.
- Committee for Human Medicinal Products, European Medicines Agency (EMA) (2010) Guideline on the investigation of bioavailability and bioequivalence. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf.
- Committee for Human Medicinal Products, European Medicines Agency (EMA) (2018a) Ibuprofen oral use immediate release formulations 200 - 800 mg product-specific bioequivalence guidance. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ibuprofen-oral-use-immediate-release-formulations-200-800-mg-product-specific-bioequivalence_en.pdf
- Committee for Human Medicinal Products, European Medicines Agency (EMA) (2018b) Overview of comments received on 'Ibuprofen 200 – 800 mg oral use, immediate release formulations product-specific bioequivalence guidance' (EMA/CHMP/356876/2017). https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/overview-comments-received-ibuprofen-200-800-mg-oral-use-immediate-release-formulations-product_en.pdf
- Cox SR, Brown MA, Squires DJ, Murrill EA, Lednicer D, Knuth DW (1988) Comparative human study of ibuprofen enantiomer plasma concentrations produced by two commercially available ibuprofen tablets. *Biopharm Drug Dispos* 9: 539-549.
- Ding G, Liu Y, Sun J, Takeuchi Y, Toda T, Hayakawa T, Fukushima S, Kishimoto S, Lin W, Inotsume N (2007) Effect of absorption rate on pharmacokinetics of ibuprofen in

relation to chiral inversion in humans. *J Pharm Pharmacol* 59: 1509-1513.

U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research.

U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (2010) Draft Guidance on Ibuprofen. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM204391.pdf>

U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (2013). Bioequivalence Studies with Pharmacokinetic Endpoints for Drugs Submitted Under an ANDA. Draft Guidance. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm377465.pdf>

Ferrero-Cafiero JM, Gich I, Puentes M, Martinez J, Ballester MR, Coimbra J, Mathison Y, Tarré M, Font X, Antonijoan RM (2015) Ibuprofen lysinate, quicker and less variable: relative bioavailability compared to ibuprofen base in a pediatric suspension dosage form. *Int J Clin Pharmacol Ther* 53: 972-979.

Garcia Arieta A (2012) Reasons to use stereoselective assay methods. *Chirality* 24(7):499.

García-Arieta A, Abad-Santos F, Rodríguez-Martínez MA, Varas-Polo Y, Novalbos J, Laparidis N, Gallego-Santín S, Orfanidis K, Torrado J (2005) An eutomer/distomer ratio near unity does not justify non-enantiospecific assay methods in bioequivalence studies. *Chirality* 17: 470-475. García-Arieta A, Ferrero-Cafiero JM, Puentes M, Gich I, Morales-Alcelay S, Tarré M, Font X, Antonijoan RM (2016) Impact of chiral bioanalytical methods on the bioequivalence of ibuprofen products containing ibuprofen lysinate and ibuprofen base. *Chirality* 28: 429-433.

Jamali F, Singh NN, Pasutto FM, Russell AS, Coutts RT (1988) Pharmacokinetics of ibuprofen enantiomers in humans following oral administration of tablets with different absorption rates. *Pharm Res* 5: 40-43.

Jamali F, Mehvar R, Russell AS, Sattari S, Yakimets WW, Koo J (1992) Human pharmacokinetics of ibuprofen enantiomers following different doses and formulations: intestinal chiral inversion. *J Pharm Sci* 81: 221-225.

Matji A, Carvajal L, Conde F, Peña MA, Donato N, Serrano DR, Torrado JJ (2017)

Effect of the characteristics of raw material ibuprofen roller compaction and dissolution. J Drug Deliv Sci Tec 42: 237-244.

Murray M, Laohavichien A, Habib W, Sakr A (1998) Effect of process variables on roller-compacted ibuprofen tablets. Pharm Ind 60: 257-262.

Sun CC, Kleinebudde P (2016) Mini review: Mechanisms to the loss of tabletability by dry granulation. Eur J Pharm Biopharm 106: 9-14.

Teng Y, Qiu Z, Wen H (2009) Systematical approach of formulation and process development using roller compaction. Eur J Pharm Biopharm 73: 219-229.

Torrado JJ, Blanco M, Farré M, Roset P, García-Arieta A (2010) Rationale and conditions for the requirement of chiral bioanalytical methods in bioequivalence studies. Eur J Clin Pharmacol 66: 599-604.

8. DISCUSIÓN FINAL

En esta discusión final se relacionan los resultados experimentales obtenidos en las diferentes fases de la tesis.

8.1 Características de los comprimidos genéricos de 600 mg comercializados en España

Cuando comenzamos la tesis se decidió comenzar por un trabajo de caracterización y comparación de las formulaciones de ibuprofeno genéricos comercializadas en España. Con este fin y a partir de los datos existentes en la base CIMA de la AEMPS vimos los excipientes que componen los comprimidos (CIMA, 2017). Para decidir qué formulaciones estudiar, utilizamos como criterio escogiendo el de ventas de dichas formulaciones empezando por los más vendidos en España según los datos del IMS Heath Service hasta abarcar al menos el 90% del Mercado y sin saltarnos ninguno de los medicamentos comercializados. Las tablas 1 y 2 (Alonso et al., 2018) muestran los resultados más relevantes obtenidos con las formulaciones comercializadas en 2011 y en 2015, a los que se han añadido en una última columna el porcentaje de excipientes utilizados en cada una de esas formulaciones calculado como diferencia de peso y dosis. El trabajo fue realizado por varias personas del equipo de investigación a lo largo de diferentes años y que firmarían como autores el trabajo publicado recientemente (Alonso et al., 2018). Comenzó siendo un trabajo fin de máster con los datos de muchas formulaciones comercializadas en 2011 (Alonso, 2013). Cuando se comprobó que aparecía una relación significativa entre las características de velocidad de disgregación y ventas se decidió ampliar el estudio con más formulaciones del año 2011 e incluso repetirlo con las formulaciones del 2015 y concluyó como tesis doctoral (Alonso, 2015). Se pretendió responder a la pregunta que se muestra en lo que fue el graphical abstract del artículo posteriormente publicado en 2018 y que se muestra aquí como figura 1 (Alonso et al., 2018). Efectivamente existe relación entre velocidad de disgregación y las ventas de las formulaciones comercializadas de comprimidos de ibuprofeno. Esta relación manifiesta la importancia y vigencia en desarrollo galénico de los ensayos de velocidad disgregación para este tipo de formulaciones analgésicas. Es cierto que el método de velocidad de disgregación es un control relativamente antiguo pero que tiene como ventaja en este tipo de formulaciones su rapidez por lo que puede ser un control en proceso. La relevancia de esta técnica para formulaciones de liberación rápida se ha descrito repetidamente (ICH, 1999) (Al-Gosous y Langutth, 2015) (Uebing et al., 2017).

Tabla 1. Características de los medicamentos comercializados en España como comprimidos de ibuprofeno genéricos más vendidos en 2011.

Clave	Ventas (%)	Peso ¹ (mg)	Resistencia a la fractura ² (N)	Dis ³ (min)	Q ₅ ⁴ (%)	Excipientes (%)
A	11.75	792.3 (5.7)	130.4 (120.2-145.4)	5	61.8 (8.7)	24.3
		794.3 (5.5)	107.8 (94.4-125.3)	4.2	72.9 (9.2)	24.5
		788.8 (6.2)	134.2 (119.2-139.7)	5.3	73.7 (5.7)	23.9
		790.8 (3.8)	115.7 (106.1-125.6)	4.4	71.9 (10)	24.1
		788.0 (6.4)	128.4 (116.5-136.7)	5.4	72.2 (21.2)	23.9
		794.3 (10.1)	131 (124.3-140)	6	73.2 (14.1)	24.5
		793.8 (6.9)	121.8 (114.9-127.3)	5	84.9 (6.4)	24.4
		793.7 (6.3)	135.9 (127.3-141.7)	5	63 (19.8)	24.4
		788.5 (4.6)	104.2 (92.4-111.2)	5	70.7 (9)	23.9
		793.7 (10.2)	107.3 (92.0-128.0)	6	81 (6.5)	24.4
B	24.28	969.7 (7.8)	162.4 (144.4-182.4)	3.1	72.2 (8.1)	38.1
		967.8 (11.6)	162.4 (148.4-172)	3.1	60 (3)	38.0
C	15.54	839.5 (3.9)	185.3 (178-192.4)	3.4	42.7 (11)	28.5
D	9.19	801 (3.9)	200.6 (190.1-205.5)	7.2	13.7 (63.5)	25.1
E	9.16	785.2 (5.5)	178.3 (167.3-191.4)	5.3	40.1 (16.9)	23.6
F	7.35	1131.7 (11.7)	138.3 (116.2-161.5)	3.1	66.8 (8.3)	47.0
G	5.81	799.5 (4.8)	197.9 (190.1-205.5)	10.7	15.7 (58.1)	25.0
H	4.57	1101.6 (13.8)	186.9 (177-202.8)	11.1	29.8 (10.6)	45.5
I	3.08	1117.9 (10.1)	156.1 (140.7-163.9)	7.2	34.1 (4.1)	46.3
J	2.61	1115.8 (7.8)	201.4 (190.4-204.5)	12.5	25.6 (16.9)	46.2
K	2.38	773.1 (1.5)	143.3 (136.7-147.4)	4	70.5 (13.5)	22.4
L	1.28	791.0 (3.9)	140.1 (132.7-146.8)	6.2	68.2 (4.8)	24.1

¹En paréntesis desviación estándar, ²Valor medio (fuerzas mínimas y máximas)

³Tiempo de disgregación, ⁴En paréntesis coeficiente de variación

Tabla 2. Características de los medicamentos comercializados en España como comprimidos de ibuprofeno genéricos más vendidos en 2015.

Clave	Ventas (%)	Peso ¹ (mg)	Resistencia a la fractura ² (N)	Dis ³ (min)	Q ₅ ⁴ (%)	Excipientes (%)
A'	10.25	787.3 (1.7)	159.8 (141.4-183.7)	6.6	34.9 (10.3)	23.8
B'	17.65	960.7 (11.5)	160.9 (146.8-176.3)	3.3	57.1 (12.0)	37.5
C'	14.2	822.3 (10.1)	129.7 (91.0-155.8)	3.4	56.8 (18.2)	27.0
K'	7.78	776.3 (3.1)	132.6 (121.9-150.8)	11.5	33.6 (23.6)	22.7
F'	7.36	870.0 (5.9)	199.1 (180.0-214.3)	9.1	37.2 (18.2)	31.0
I'	6.18	779.0 (2.7)	155.2 (130.0-174.0)	9.5	48.6 (20.0)	23.0
L'	5.13	774.1 (3.0)	142.1 (134.3-149.8)	12.1	28.0 (19.2)	22.5
D'	4.39	783.4 (5.8)	165.2 (146.8-188.7)	7.6	46.0 (17.7)	23.4
E'	4.34	980.2 (5.3)	222.3 (185.4-250.2)	11.3	9.2 (39.6)	38.8
H'	3.34	785.0 (2.6)	162.4 (150.8-185.1)	10.5	35.0 (19.2)	23.6
J'	2.98	1110.4 (8.4)	162.7 (151.1-172.0)	7.2	51.8 (6.9)	46.0
G'	2.87	774.4 (4.1)	168.1 (154.8-176.3)	15	30.4 (31.3)	22.5
M'	2.85	774.7 (6.5)	163.1 (150.8-181.0)	7	42.2 (21.9)	22.6
N'	1.65	763.1 (9.5)	110.0 (89.0-125.3)	12.3	31.7 (12.3)	21.4

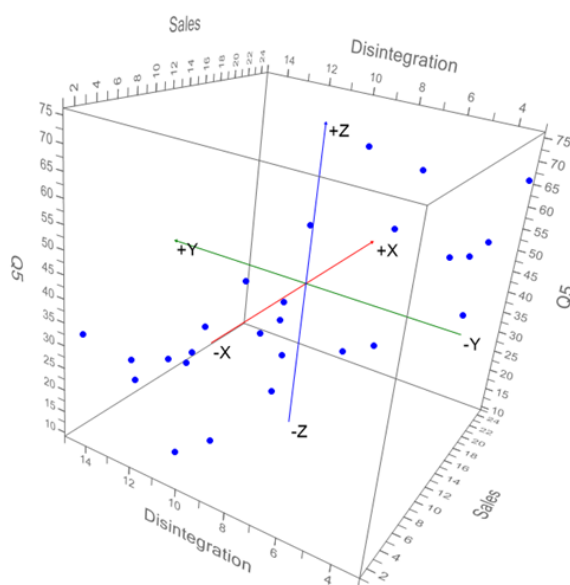
¹En paréntesis desviación estándar, ²Valor medio (fuerzas mínimas y máximas)

³Tiempo de disgregación, ⁴En paréntesis coeficiente de variación

Es importante resaltar que los datos aportados en tablas 1 y 2 comienzan con la formulación de referencia (A) y siguen por las genéricas en orden de ventas de ese año. Si la formulación es la misma entre 2011 y 2015 mantiene el mismo código de letra y se añade un apóstrofe si es del 2015. En algunas de las formulaciones se estudian varios lotes (Alonso et al., 2018).

Se debe destacar la variabilidad del mercado y como en solo 4 años hay cambios notables en varias de las formulaciones lo que hace que algunos resultados cambien. Por ejemplo, para las formulaciones de 2011, se apreció una relación significativa entre resistencia a la fractura y velocidad de disgregación mientras que en 2015 no se encontró relación significativa entre estas dos variables. Para llegar al 90% de las formulaciones del Mercado en el año 2011 se necesitaron 12 formulaciones, pero para 2015 se necesitaron 14 ya que había más competencia que es una característica importante que justifica la necesidad de mejorar la competitividad por reducción de costes (por ejemplo, disminuyendo excipientes) en este tipo de formulaciones.

Can disintegration time affects sales of ibuprofen tablets?



3D scatter plot comparing sales, disintegration time and ibuprofen release in the first 5 minutes (Q5) from tablets of the Spanish market in 2011 and 2015

Figura 1. Resumen gráfico del artículo de Alonso et al. (2018).

En esta figura 1 se muestra la relación entre tres variables: ventas, velocidad de disgregación y cantidad de ibuprofeno disuelto a los cinco minutos. En el trabajo se vió que a menor tiempo de disgregación, mayor cantidad de ibuprofeno disuelto a los cinco minutos de estudio y mayor porcentaje de ventas de dicha formulación en el mercado.

Las formulaciones estudiadas tienen velocidades de disolución muy rápidas como se muestran en la figura 2 para las formulaciones del año 2015. Resultados similares se obtuvieron con las del año 2011. Es importante destacar que aunque los resultados encontrados variaban dependiendo de las formulaciones (ver tablas 1 y 2) siempre estaban dentro de las especificaciones de farmacopea por lo que en nuestra opinión no hay ninguna duda sobre la calidad de todas las formulaciones analizadas.

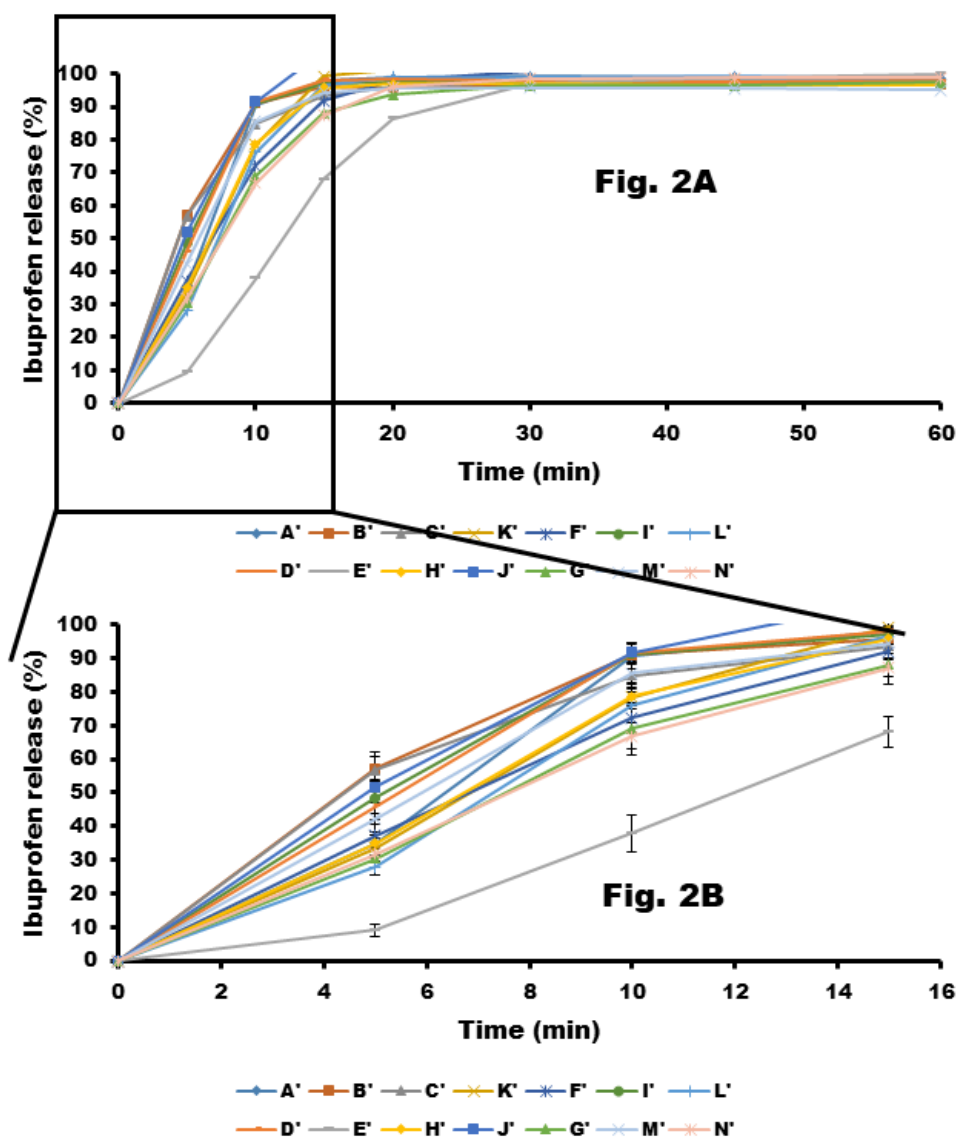


Figura 2. Velocidad de liberación de las formulaciones de ibuprofeno (valores medios y desviación estándar) de los estudios hechos durante 60 minutos (Fig. 2A) y con detalle de los primeros 15 minutos (Fig. 2B) para las 14 formulaciones más vendidas en 2015.

El estudio estadístico de regresión lineal múltiple se muestra resumido en la figura 3 y muestra claramente como la velocidad de disgregación fue de todos los parámetros estudiados el más relevante. Es importante destacar que el peso no tuvo en ninguna de las dos fases estudiadas relación con las otras variables. Por esta razón, en principio se podría pensar que se puede reducir la cantidad de excipientes (peso) siempre y cuando se mantenga una velocidad de disgregación rápida. Precisamente el objetivo de este trabajo es reducir la cantidad de excipientes para mejorar la rentabilidad del proceso. Como se pueden ver en la última columna de las tablas 1 y 2 la cantidad de excipientes en los comprimidos comercializados varían entre el 21 y el 47%. La reducción de ese porcentaje de excipiente manteniendo la calidad de los comprimidos de ibuprofeno es el objetivo del resto de la tesis.

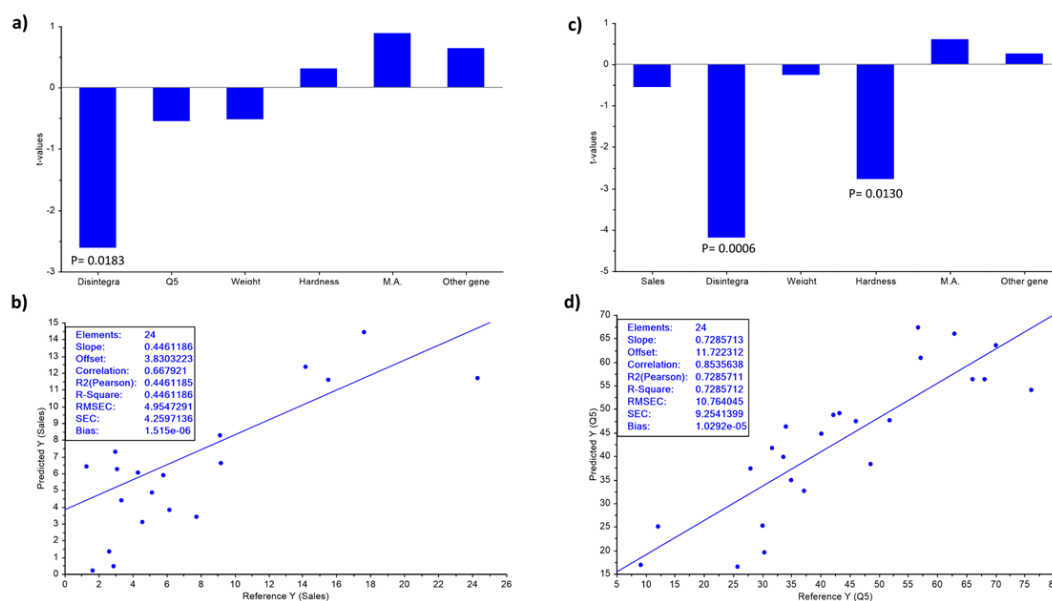


Figura 3. Regresión lineal múltiple (MLR) de los datos de ventas y características farmacotécnicas correspondientes a las formulaciones más vendidas y comercializadas durante los años 2011 y 2015. a) Datos de regresión (t-estadístico) correspondiente a la predicción de ventas; b) Datos de referencia vs predicción de ventas; C) Datos de regresión (t-estadístico) de la predicción de disolución a 5 minutos Q₅; d) Datos de referencia vs predicción de disolución a los 5 minutos Q₅.

8.2 Patente de preparación de granulados altamente dispersables (PCT/ES 2010/070259 y WO 2011/135106 A1)

Antes de comenzar oficialmente esta tesis doctoral y como parte de las inquietudes profesionales de varios expertos, se pusieron a punto técnicas de granulación por compactación de rodillos de mezclas binarias de principios activos y disgregantes. Estas actividades culminaron en una patente en la que se describen diferentes sistemas de granulación, sus ventajas económicas y la posibilidad de utilizar dicha patente en un proceso de fabricación en continuo (Matji et al., 2010). En la patente se reivindican entre otros la mezcla de ibuprofeno con croscarmelosa sódica en proporciones entre 95:5 y 98:2. Se describen las condiciones de compactación y posterior compresión, y se ponen ejemplos en los que al granulado obtenido se añaden croscarmelosa extragranular, sílice coloidal (Aerosil® 200) y estearato magnésico. De los ejemplos y reivindicaciones descritas en la patente se selecciona la siguiente composición (%) de comprimidos (núcleos) de ibuprofeno:

- Ibuprofeno.....93,6
- Croscarmelosa intragranular.....3,12
- Croscarmelosa intergranular.....1,4
- Sílice coloidal (Aerosil® 200)1,4
- Estearato magnésico.....0,47

El peso teórico final de los comprimidos (núcleos) de 600 mg es de 642 mg. Las condiciones y precauciones durante la granulación y compresión se describen en la patente (Matji et al., 2010) pero queda por conocer con detalle cuáles de las variables de los procesos de granulación y compresión son los más críticas en la calidad de los gránulos y comprimidos. Precisamente si se quisiera utilizar las técnicas descritas en la patente en un proceso continuo se necesitan conocer con más detalle la relación entre las variables de producción (compactación y compresión) en la calidad de los granulados y comprimidos obtenidos. Este tipo de experimentos y estudios de muchas variables dan lugar al concepto de robustez en producción y calidad por diseño (ICH Q8, 1999) y se caracterizan por complejos tratamientos estadísticos y muchos experimentos que están fuera del objeto de la patente (Matji et al., 2010). Por esta razón se plantea esta tesis en la que, partiendo de la patente, se estudian y cuantifican los efectos en la calidad de los

granulados y de los comprimidos de la utilización de diferentes fuerzas de compactación y de compresión mediante estudios estadísticos de varias variables de producción.

8.3 Compactación de ibuprofeno por rodillos

El ibuprofeno tiene un punto de fusión entre 75 y 78°C y una vez fundido pierde parte de sus características iniciales y al volver a solidificar lo hace en una forma menos soluble. En ocasiones no hace falta llegar a la temperatura de fusión para que se produzcan este tipo de deformaciones con disminución de la solubilidad. Estos procesos a veces se conocen como de sinterización (Meka et al., 2012). Para evitar esta posible degradación del ibuprofeno se utilizan rodillos para compactación refrigerados que mantienen la temperatura por debajo de 25°C. La parte experimental de esta tesis empieza buscando un método que nos permita identificar esta posible alteración tanto en la materia prima suministrada por los proveedores como durante la compactación y compresión. El tipo de ibuprofeno materia prima seleccionado fue ibuprofeno 70 (el 90% de las partículas son inferiores a 70 μm) de la empresa Shasun Pharmaceuticals Ltd. (India) aunque se identificaron diferencias importantes entre diferentes lotes que afectan a la compactación. Normalmente el ibuprofeno suministrado por el proveedor se presenta como un polvo cristalino fácil de tamizar. Sin embargo, en algunas ocasiones se presenta como un aglomerado difícil de tamizar, quizás por un deficiente control de temperatura de almacenamiento durante el transporte que origina un apelmazamiento y pérdida de fluidez. En el artículo de Matji et al. (2017), se analizaron muestras de diferentes lotes de materia prima una de las cuales sabemos que no compacta bien y de granulados obtenidos a cinco fuerzas de compactación diferentes entre 45 y 70 KN. Se determinan el tamaño de partícula, humedad, velocidad de disolución, difracción de rayos X y calorimetría diferencial y los resultados se muestran en la tabla 1. En nuestras condiciones experimentales el método de difracción de rayos X fue el más adecuado para evaluar las posibles pérdidas de cristalinidad del ibuprofeno y la posible degradación por defectos en la compactación. La figura 4 muestra los resultados de difracción de rayos X de diferentes muestras analizadas incluyendo el efecto del tiempo de almacenamiento del ibuprofeno materia prima.

Entre los resultados mostrados en la tabla 3 se debe destacar que la incorporación de croscarmelosa sódica al ibuprofeno aumenta el contenido en humedad y disminuye la

temperatura de fusión. Estas dos características se relacionan con un aumento en la hidrofilia y una mayor rapidez de velocidad de disolución.

En principio la fuerza de compactación seleccionada es la de 55-60 kN sencillamente porque a partir de esta fuerza de compactación parece haber una disminución de tamaño de partícula que puede ser indicativo de fractura del ibuprofeno materia prima. Un aumento en la presencia de finos se relaciona con una deficiente compactación (Heiman et al., 2015). Es muy importante destacar que en nuestras condiciones experimentales la calidad del lote de ibuprofeno ha resultado más relevante para el granulado (velocidad de disolución) que la fuerza de compactación.

Tabla 3. Características de los diferentes sólidos analizados. Claves: RM1 ibuprofeno material prima lote 12746 tiempo 0, RM2 ibuprofeno material prima lote 21673 time 0, RM3 ibuprofeno material prima lote 12746 tiempo 42 meses, G1-G5 gránulos obtenidos con ibuprofeno lote 12746, G3-2 ibuprofeno lote 21673 granulado con las mismas condiciones que G3. RF es la fuerza de compactación. El tamaño medio de partícula se analiza por DLS (dynamic light scattering) y su variabilidad como índice de polidispersión (PDI). El contenido en humedad se analiza como pérdida de peso por balanza con infrarrojos (IRW). El porcentaje de finos (FF, %) se obtiene por tamización convencional (<106 μ m). El grado de cristalinidad se evalúa por difracción de rayos X (XRPD) y calorimetría diferencial (DSC). Los resultados de XRD se muestran como Intensidad de Cristal (CI, cts.) y como anchura de picos (FWHM) a 6.1, 16.6, 17.7, 20.2 y 22.3 ($^{\circ}$ Theta). Los resultados de calorimetría (DSC) se expresan como entalpía media normalizada (MNE), comienzo de temperatura de fusión (OT) y temperatura de fusión (MT). Q₅ que es el porcentaje de ibuprofeno disuelto a los 5 minutos.

	RM1	RM2	RM3	G1	G2	G3	G4	G5	G3-2
RF (KN)	-	-	-	45-50	50-55	55-60	60-65	65-70	55-60
Tamaño (μm)	121.8	118.8	119.4	302.3	267.7	279.7	224.6	199.7	249
PDI	1.2	1.3	1.3	1.8	1.6	1.7	1.1	0.9	2.8
IRW (%)	0.25	0.40	0.89	0.96	0.91	1.01	1.8	1.2	1.0
FF (%)	-	-	-	8	8	8	8	7	7
CI (cts/1000)	623.7	557.4	562.7	593.7	578.2	588.3	609.5	579.6	392.8
FWHM 6.1	0.11	0.16	0.31	0.24	0.31	0.16	0.24	0.28	0.27
FWHM 16.6	0.20	0.27	0.36	0.35	0.35	0.20	0.40	0.31	0.43
FWHM 17.7	0.16	0.24	0.20	0.32	0.32	0.24	0.35	0.47	0.42
FWHM 20.2	0.24	0.24	0.28	0.35	0.35	0.28	0.39	0.43	0.39
FWHM 22.3	0.11	0.32	0.39	0.39	0.35	0.31	0.40	0.28	0.31
MNE (Jg^{-1})	-120.5	-120	-120	-117	-120.3	-120	-119.6	-118.1	-119
OT ($^{\circ}\text{C}$)	74	74	74.5	73.3	72.3	72.4	72.4	72.5	72.5
MT ($^{\circ}\text{C}$)	77	76.6	76.8	75.9	76.3	75.7	75.7	76	76.3
Q ₅ (%)	-	-	-	78.9	82.2	81.5	84.6	83.4	60.6

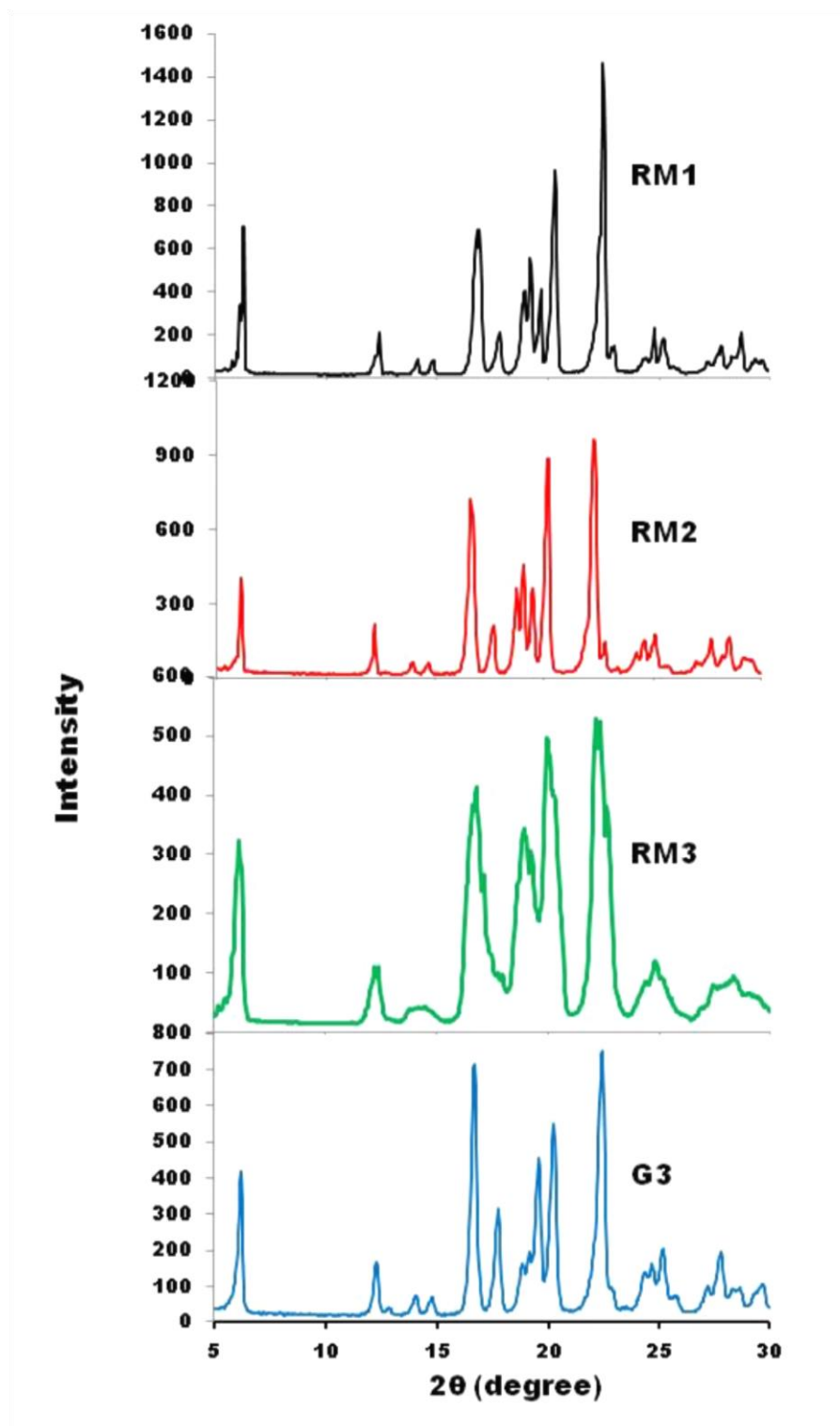


Figura 4. Resultados de difracción de rayos X (XRPD) de: ibuprofeno material prima RM1 ibuprofeno lote 12746 (tiempo inicial), RM2 ibuprofeno lote 21673 (tiempo inicial), RM3 ibuprofeno lote 12746 (después de 42 meses), y granulado G3.

La incorporación intragranular de croscarmelosa sódica mejora la velocidad de disolución por las siguientes razones: 1) efecto disgregante (Meier et al., 2015), 2) el ión sodio facilita la formación de sales solubles (Balk et al., 2015) y 3) los polímeros de celulosa pueden estabilizar disoluciones sobresaturadas de ibuprofeno (Terebetski et al., 2014).

Queda por estudiar cuál es el efecto de las diferentes fuerzas de compactación en la calidad de los comprimidos que se puedan formar. Este efecto se estudia en el siguiente apartado de la tesis y se relaciona con la fuerza de compresión. Se incluye el efecto con dos dosis de ibuprofeno: 600 y 200 mg.

8.4 Efecto de diferentes presiones de compresión

Para estudiar la robustez del proceso de preparación de comprimidos por compactación es necesario conocer los puntos críticos que pueden comprometer la calidad (ICH Q8, 2009). En el apartado anterior ya describimos que uno de ellos es la cristalinidad del ibuprofeno materia prima y la mejor técnica de control de la cristalinidad es por difracción de rayos X. En este apartado vamos a estudiar el efecto en la calidad de los comprimidos (núcleos) a diferentes dosis (200 o 600 mg ibuprofeno), las fuerzas de compactación (45-50, 50-55, 55-60, 60-65 y 65-70 kN) y de las presiones de compresión (entre 50 y 200 MPa) en las características de los comprimidos (núcleos). La figura 5 muestra el esquema general de este estudio con las etapas que dan lugar a los comprimidos. Como se estudian diferentes variables a la vez (peso, fuerza de compactación en la granulación y presión de compactación) se deben utilizar métodos estadísticos de análisis multivarianza (MVA). Los experimentos se diseñan de acuerdo a un diseño experimental (DoE) y permite evaluar el efecto de esas variables de proceso en parámetros indicadores de calidad de los comprimidos, concretamente: uniformidad de peso, resistencia a la fractura y a la tracción, porosidad, disgregación y velocidad de disolución.

Algunos de los equipos utilizados y las condiciones de trabajo se muestran de forma esquemática en la figura 6. La figura 7 muestra un ejemplo del aspecto del ibuprofeno materia prima y del granulado una vez compactado.

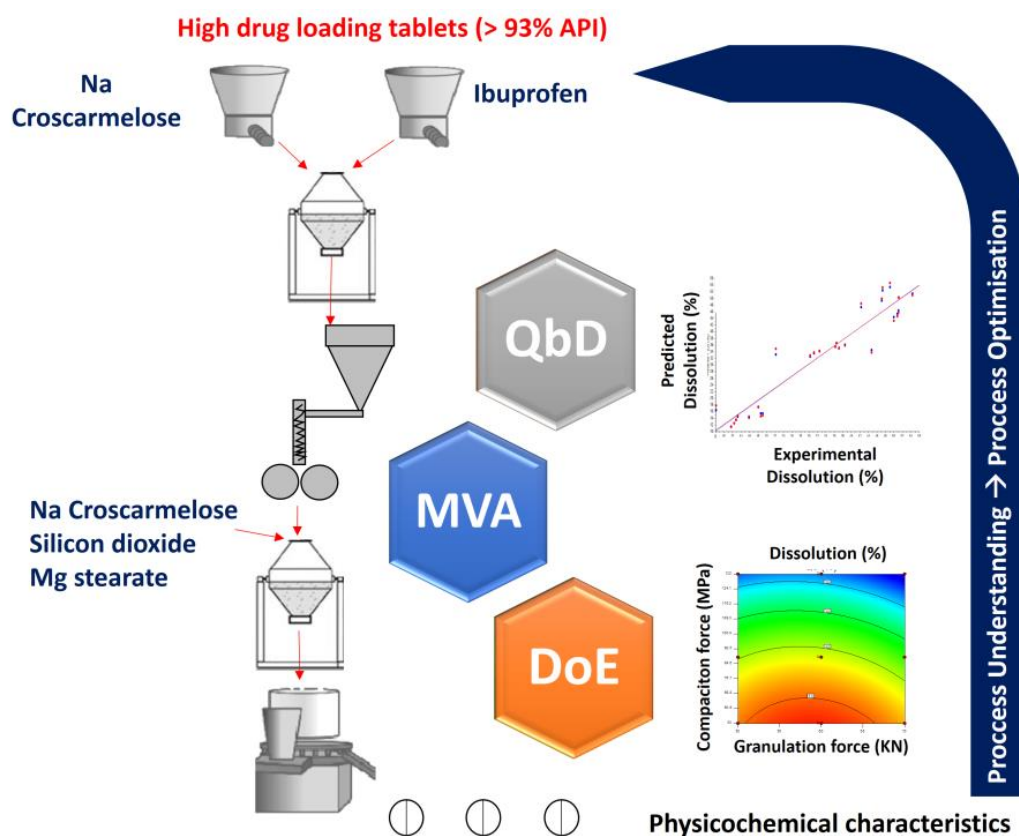


Figura 5. Estudio de análisis multivarianza (MVA) que se utiliza junto con el diseño de experimentos (DoE) y son herramientas de la calidad por diseño (QbD).

Se estudia la posible influencia en la calidad de los comprimidos de las siguientes variables de proceso:

- Dosis (200 o 600 mg de ibuprofeno)
- Fuerza de compactación (45-50, 50-55, 55-60, 60-65 o 65-70 KN)
- Presión de compresión (50-200 MPa)

De forma muy resumida la figura 8 muestra el resultado del estudio estadístico.

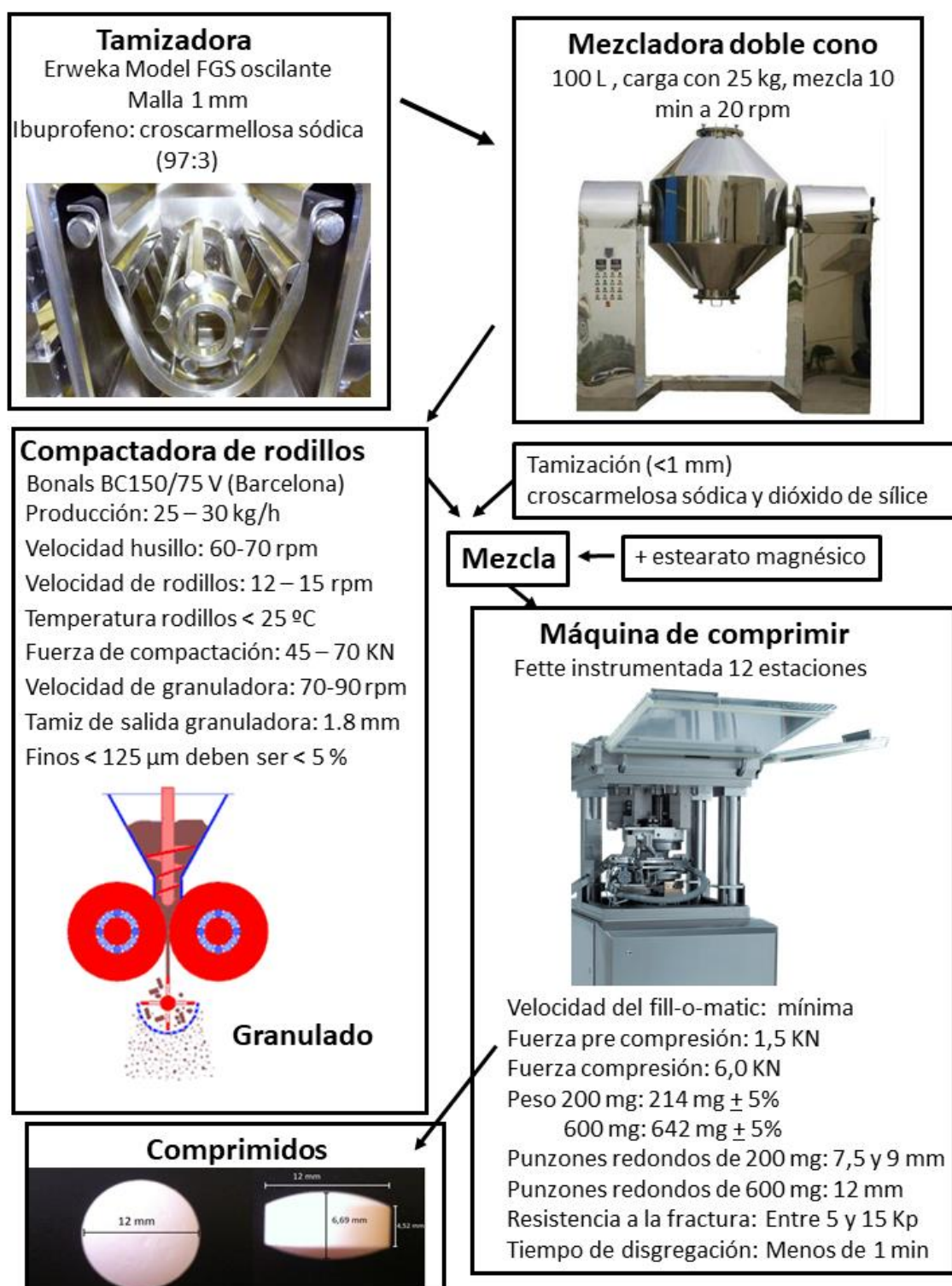


Figura 6. Esquema del proceso de fabricación de comprimidos de ibuprofeno mediante granulación por rodillos.



Figura 7. Polvo de ibuprofeno materia prima (izquierda) donde son perceptibles algunos aglomerados y granulado (derecha) obtenido por compactación.

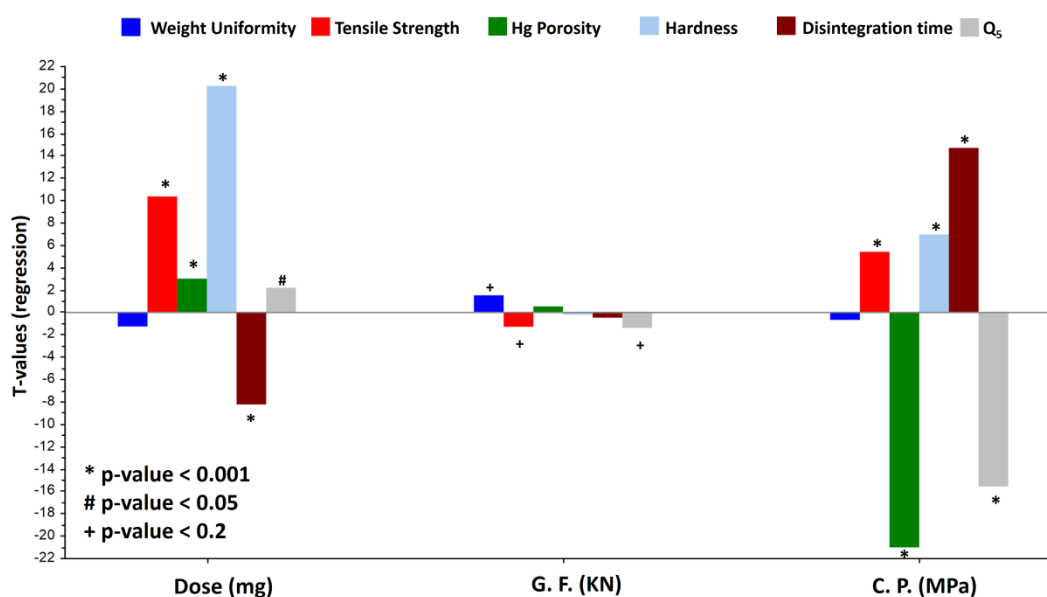


Figura 8. Resultados estadísticos de los efectos de dosis, fuerza de compactación durante la granulación (GF) y de compresión (CP) en las variables de calidad de uniformidad de peso, resistencia a la tracción y a la fractura, porosidad, disgregación y velocidad de disolución.

Los resultados del estudio estadístico de la figura 8 muestran que todas las variables estudiadas pueden influir en la calidad de los comprimidos de diferente forma. No obstante, los valores de P para la variable de fuerza de granulación son menos significativos que los efectos de las fuerzas de compresión y dosis. Es decir, que en nuestras condiciones experimentales la fuerza de granulación es menos crítica que las variables dosis y presión de compresión.

Puede ser cuestionable considerar la dosis de ibuprofeno como una variable ya que normalmente se mantendrá constante. La idea de introducirla como variable es saber si la misma fórmula se puede utilizar para obtener comprimidos con distinta dosis de ibuprofeno. Posiblemente lo que estamos viendo como efecto de la dosis es el efecto del cambio de punzones y dosificación en la matriz. En los comprimidos de 200 mg comenzamos comprimiendo en punzones de 7,5 mm, pero las presiones en la máquina de comprimir eran demasiado grandes y daban unos comprimidos fuera de especificaciones de velocidad de disgregación (normalmente debieran ser menores de 1 minuto). Al cambiar a punzones de 9 mm para la misma dosis de 200 mg si se pudieron obtener comprimidos que cumplen las especificaciones de velocidad de disgregación y resistencia a la fractura. La variable estudiada como dosis y el efecto significativo encontrado nos informa que al pasar de comprimidos de dosis 200 a 600 mg se producen aumentos en la resistencia a la fractura y a la tracción junto con un aumento en la porosidad. Es importante aclarar que la porosidad que mostramos en el estudio estadístico es la porosidad obtenida con el porosímetro de mercurio (macro y meso poros) porque la porosidad real (obtenida con el picnómetro de helio) resultó menos interesante para esta parte del estudio (Anovitz y Cole, 2015). El paso de 200 a 600 mg facilitó la disgregación de los comprimidos (mayor rapidez de disgregación-menor tiempo de disgregación) y aumento la velocidad de disolución estudiada como porcentaje de la dosis disuelta a los 5 minutos. En general es más difícil mantener la calidad en los comprimidos de 200 que de 600 mg.

Con relación a la fuerza de compactación, el efecto en la calidad es más cuestionable que las otras dos variables estudiadas puesto que los valores del parámetro P son menos significativos. Puede ser interesante comentar el posible efecto de las fuerzas de compactación en la uniformidad de peso de los comprimidos. De las tres variables de fabricación estudiadas es la única que influye en la uniformidad de peso. La posible

explicación se relaciona con el tamaño de partícula. En la tabla 4 se muestran los tamaños de partícula de los granulados y se puede observar como al aumentar la fuerza de compactación disminuye el tamaño de las partículas. Normalmente debiera ser al revés en compactación por rodillos al aumentar la fuerza aumenta el tamaño. Una posible explicación sería que en el caso de nuestro ibuprofeno al aumentar la fuerza de compactación se produce una mayor rotura partículas que hacen disminuir el tamaño medio del granulado. Esta disminución de tamaño puede hacer que aumente el coeficiente de variación en el peso de los comprimidos por lo que disminuye la uniformidad de peso al aumentar la fuerza de compactación. Por la misma razón se ven afectadas de forma negativa las fuerzas de tracción y la velocidad de disolución. Parece recomendable no utilizar fuerzas de compactación mayores de 60 KN.

El efecto de las presiones de compresión es de las variables de proceso estudiadas el más significativo y el que de forma práctica más fácilmente se puede utilizar para mantener la calidad de los comprimidos bajo control, especialmente con las modernas máquinas de comprimir instrumentadas. La figura 8 muestra como variando las presiones de compresión se modifican todos los parámetros de calidad estudiados salvo la uniformidad de peso que no se ve afectada por los cambios en la presión de compresión. Al aumentar la presión de compresión, el efecto más significativo que se produce es un descenso en la porosidad de mercurio, lógicamente esa disminución de la porosidad implica un aumento en la resistencia a la fractura y a la tracción y un retraso de la velocidad de disgregación (es más lenta lo que da lugar a un aumento en la disgregación). La velocidad de disgregación a su vez es inversa a la velocidad de disolución y al aumentar el tiempo de velocidad de disgregación la cantidad de ibuprofeno disuelto a los cinco minutos disminuye significativamente. De forma práctica lo que interesa desde el punto de vista de producción es utilizar presiones de compresión que den comprimidos de resistencia a la fractura entre 60 y 100 N. Mayores valores de presión dan lugar a comprimidos de velocidad de disgregación y disolución muy lentos que como se mostró en las tablas 1 y 2 se pueden relacionar con una menor apreciación por el público que suele buscar un efecto analgésico rápido (normalmente dependiente de una disgregación y disolución también rápida).

8.5 Estudio de bioequivalencia

La tabla 4 muestra las características de los comprimidos que se utilizaron para el ensayo de bioequivalencia. Es de resaltar que estos comprimidos se diferencian de los mostrados en el apartado anterior en que son de forma oblonga y corresponden a comprimidos recubiertos, aunque siguen siendo comprimidos de ibuprofeno obtenidos por granulación en rodillos y corresponden a la misma fórmula de núcleos de 642 mg descrita en el apartado anterior.

Tabla 4. Dimensiones, peso medio, Resistencia a la fractura, disgregación y porcentaje de ibuprofeno disuelto a los cinco minutos de las formulaciones test y referencia.

	Dimensiones (mm)	Peso (mg)	Resistencia a la fractura (N)	Disgregación (min)	Dosis disuelta a 5 min (%)
Test	18.1 x 8.1	654.8	98.4	4.1	38.8
Reference	19.8 x 8.9	790.6	128.4	5.3	67.9

La figura 9 y la tabla 5 muestran los resultados del estudio de bioequivalencia realizado en 22 voluntarios.

Tabla 5. Resultados de bioequivalencia para las formulaciones test y referencia.

		Ln [AUC _{0-t}]	Ln [AUC _{0-∞}]	Ln [Cmax]		t _{max}
S+R-Ibu	T/R ratio (%)	105.4	105.7	92.4	Median difference T-R (h)	+0.4
	90% CI	101.8-109.2	101.8-109.8	85.4-100.1	Wilcoxon test	S (P=0.08)
S-Ibu	T/R ratio (%)	106.2	106.6	93.2	Median difference T-R (h)	+0.25
	90% CI	102.6-109.9	102.9-110.5	86.2-100.9	Wilcoxon test	NS (P=0.11)
R-Ibu	T/R ratio (%)	104.0	104.1	91.5	Median difference T-R (h)	+0.7
	90% CI	98.1-110.3	98.0-110.6	83.6-100.2	Wilcoxon test	S (P=0.04)

El resultado del ensayo de bioequivalencia muestra que los parámetros Cmax y AUC tanto para la suma de enantiómeros como para los enantiómeros de forma individual están siempre dentro de los requerimientos de bioequivalencia. Sin embargo, con relación al parámetro de tmax el resultado depende de si se trata de un enantiómero determinado o la suma de ambos. El parámetro tmax no siempre se tiene en cuenta en los estudios de bioequivalencia, pero al ser una formulación analgésica si es relevante por lo que si se debe considerar. El criterio que se utiliza se basa en el intervalo de

muestreo que para los valores de las medianas de t_{max} es de 0,25 h. De acuerdo a este criterio para la suma de enantiómeros y para el enantiómero R (el inactivo), las formulaciones no son bioequivalentes. Sin embargo, para el enantiómero S, el enantiómero activo si son bioequivalentes. Una vez más se pone de manifiesto la importancia de tener en cuenta en los estudios de bioequivalencia los resultados de los enantiómeros (García-Arieta et al., 2005, 2016) (Torrado et al., 2010). En nuestro caso se concluye que, si son formulaciones bioequivalentes porque la farmacocinética que se debe usar es la del enantiómero activo, el S-ibuprofeno.

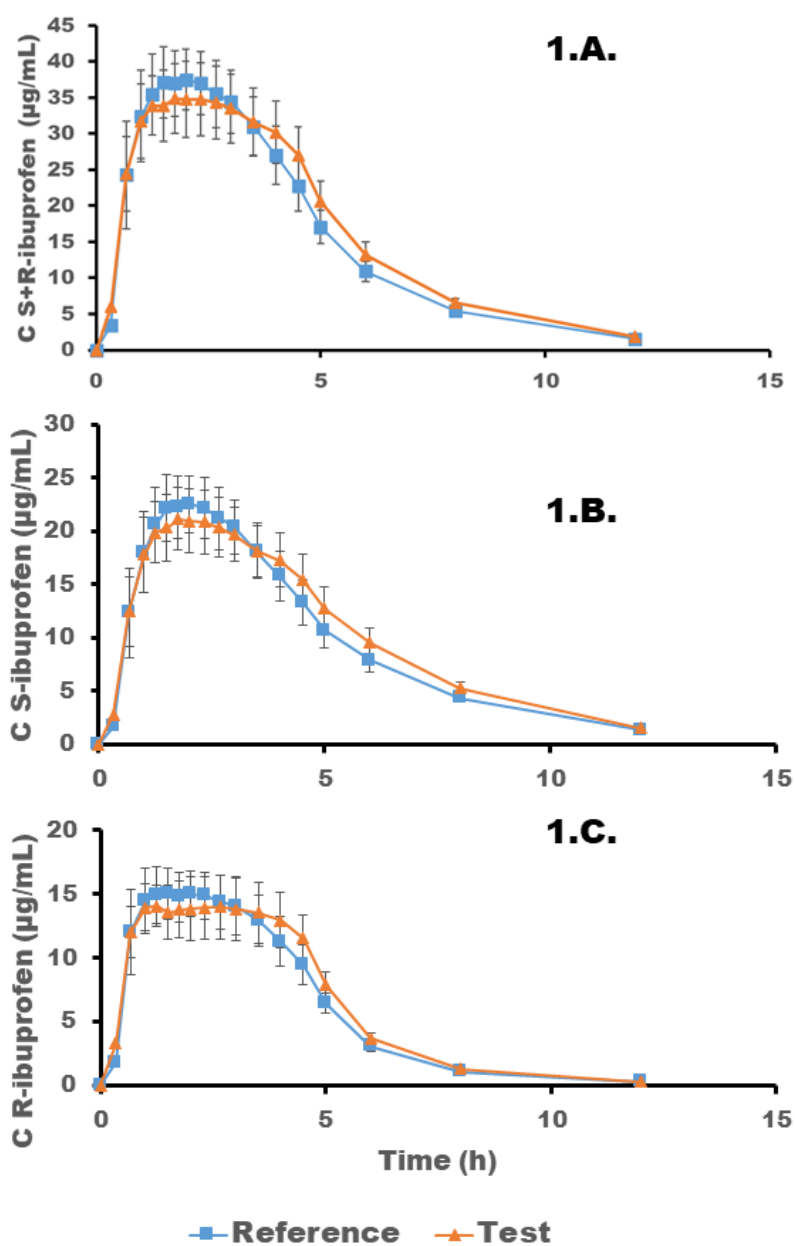


Figura 8. Concentraciones plasmáticas medias y desviación estándar obtenidas en 22 voluntarios para S+R-ibuprofeno (1.A.), S-enantiómero (1.B.) y R-enantiómero (1.C.) tras la administración de comprimidos recubiertos con 600 mg.

Por último, es importante resaltar que mediante el proceso de compactación en las condiciones descritas en esta tesis si es factible la producción de comprimidos genéricos de ibuprofeno con una pequeña cantidad de excipientes. Teniendo en cuenta el material de recubrimiento llega a ser < del 9% del total en la formulación propuesta. Si se comparan estas pequeñas cantidades de excipientes con las mostradas en las tablas 1 y 2 que oscilan entre el 21,4 y el 47%, el ahorro en excipientes será entre 12,4 y 38% que dado el pequeño margen de beneficio en este tipo de formulaciones es una ventaja muy notable de esta nueva tecnología propuesta.

8.6. Referencias

- Al-Gousous J, Langguth P, 2015. Oral solid dosage form disintegration testing – the forgotten test. *J Pharm Sci* 104(9): 2664-2675.
- Alonso T.R., Gagol A., Scherer M., Matji A., Torrado-Santiago S., Serrano D.R., García-Arieta A., Torrado J.J., 2018. A multivariate investigation into the relationship between pharmaceutical characteristics and patient preferences of bioequivalent ibuprofen tablets. *Patient Preference and Adherence* 12, 1927-1935.
- Alonso T. Estudio comparativo de las características farmacotécnicas de comprimidos de ibuprofeno 600 mg en España. Trabajo Fin de Máster Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Julio 2013.
- Alonso T. Comparación y características farmacéuticas de comprimidos de ibuprofeno genéricos. Tesis doctoral UCM. 2015
- Anovitz L.M., Cole D.R., 2015. Characterization and analysis of porosity and pre structures. *Rev. Mineral. Geochem.* 80, 61-164.
- Balk A., Wiest J., Widmer T., Galli B., Holzgrave U., Meinel L. 2015, Transformation of acidic poorly water-soluble drugs into ionic liquids, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 94, 73-82.
- CIMA. Centro de Información del Medicamento, <https://www.aemps.gob.es/cima> (available on web, September 2011, June 2017).
- García-Arieta A., Abad-Santos F., Rodríguez-Martínez M.A., Varas-Polo Y., Novalbos J., Lapidis N., Gallego-Sandín S., Orfanidis K., Torrado J., 2005. An eutomer/distomer ratio near unity does not justify non-enantiospecific assay methods in bioequivalence studies. *Chirality* 17, 470-475.
- García-Arieta A., Ferreira-Cafiero J.M., Puntos M., Gich I., Morales-Alcelay S., Tarré M., Font X., Antonijoan R.M., 2016. Impact of chiral bioanalytical methods on the bioequivalence of ibuprofen products containing ibuprofen lysinate and ibuprofen base. *Chirality* 28, 429-433.
- Heiman J., Tajarobi F., Gururajan B., Juppo A., Abrahmsén-Alami S., 2015, Roller compaction of hydrophilic extended release tablets-combined effects of processing variables and drug/matrix former particle size, *AAPS PharmSciTech.* 16, 267-277.

ICH Q6 1999, International Conference on Harmonization. 1999. ICH Q6A guideline: Specifications: Test procedures and acceptance criteria for new drug products: Chemical substances. Available on:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002823.pdf. (acceso 28 Mayo 2018).

ICH Q8. Pharmaceutical development, Agosto 2009, https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf (acceso 24 Abril 2019).

Matji J.A., Matji A., Carvajal L. Granulado altamente dispersable para la preparación de formulaciones de sustancias activas de altas dosis y procedimiento de obtención del mismo. PCT/ES 2010/070259 (WO 2011/135106 A1) solicitud 2010.

Matji, A., Carvajal, L., Conde, F., Peña, M.A., Donato, N., Serrano, D.R., Torrado, J.J., 2017. Effect of the characteristics of raw material ibuprofen on roller compaction and dissolution. J. Drug Deliv. Sci. Tec. 42, 237-244.

Meier R., Thommes M., Rasenack M., Krumme M., Moll K.-P., Kleinebudde P. 2015, Simplified formulations with high drug loads for continuous twin-screw granulation, Int. J. Pharm. 496, 12-23.

Meka V.K., Songa A.S., Nali S.R., Battu J.R., Kukati L., Kolapalli V.R.M., 2012, Thermal sintering: a novel technique in the design of gastroretentive floating tablets of propranolol HCl and its evaluation, Invest. Clin. 53, 223-236.

Terebetski J.L., Michniak-Kohn B., 2014, Combining ibuprofen sodium with cellulosic polymers: A deep dive into mechanisms of prolonged supersaturation, Int. J. Pharm. 475, 536-546.

Torrado J.J., Blanco M., Farré M., Roset P., García-Arieta A., 2010. Rationale and conditions for the requirement of chiral bioanalytical methods in bioequivalence studies. Eur. J. Clin. Pharmacol. 66, 599-604.

Uebbing L, Klumpp L, Webster GK, Löbenberg R, 2017. Justification of disintegration testing beyond current FDA criteria using in vitro and in silico models. Drug Des Devel Ther 11: 1163-1174.

9. CONCLUSIONES

- 1ª. Todas las formulaciones de medicamentos genéricos comercializados estudiadas en la primera parte de esta tesis cumplen los criterios de calidad de farmacopea, aunque se aprecia variabilidad entre algunas de sus características. Especialmente relevante es la importancia de la velocidad de disgregación y su relación con la velocidad de disolución y ventas de estos medicamentos. A menor tiempo de disgregación, mayor porcentaje de ventas.
- 2º. Mediante el proceso de compactación de rodillos refrigerados es posible obtener granulados con un 97% de ibuprofeno de rápida disolución. La incorporación de un 3% de croscarmelosa sódica aumenta la humedad del producto y disminuye la temperatura de fusión aumentando así la higroscopicidad y rapidez de disolución.
- 3º. La fuerza de compactación entre 45 y 70 kN no influye en la velocidad de disolución mientras que la calidad inicial del ibuprofeno materia prima y su variabilidad intralotes si resultó ser más relevante.
- 4º. Para la selección de materia prima, el método de difracción de rayos X fue el método más adecuado para garantizar la correcta cristalinidad requerida para la compactación y rapidez de disolución del granulado obtenido.
- 5º. Se estudió la consistencia del proceso de fabricación de núcleos de 200 y 600 mg de ibuprofeno con menos de un 7% de excipientes. En nuestras condiciones de trabajo la calidad de los comprimidos depende más de la fuerza de compresión que de la fuerza de compactación.
- 6º. Se determina la fuerza de compresión como parámetro crítico del proceso que se relaciona directamente con un aumento de la resistencia a la fractura de los comprimidos y una disminución de las características de porosidad, capacidad de disgregación y velocidad de disolución. Se determina pues que para comprimidos de 600 mg presiones de compactación de 50 MPa son adecuadas para conseguir comprimidos con resistencia a la fractura de 100 N y tiempos de disgregación inferiores a cinco minutos.
- 7º. Se estudia la bioequivalencia de comprimidos de ibuprofeno recubiertos obtenidos por compactación por rodillos con una proporción de excipientes de 8,4% (7% del núcleo y 1,4% del recubrimiento). Con los resultados obtenidos de AUC, Cmax y tmax para el

enantiómero activo S, la nueva formulación desarrollada es bioequivalente, siendo el parámetro t_{max} el de mayor variabilidad.

- 8º.** Se concluye que es factible la fabricación de núcleos de comprimidos genéricos de ibuprofeno con 8,4% de excipientes utilizando como parámetros críticos del proceso: cristalinidad de la materia prima y la fuerza de compresión.